

ESSAI DE TRAITEMENT
DES
ULCÈRES GASTRO-INTESTINAUX
PAR L'HISTAMINE

Thèse pour le Doctorat en Médecine
présentée et soutenue publiquement le lundi 4 Avril 1938

PAR

Georges-Emile-Yves-Marie FRAPIN

né à Cahors (Lot), le 22 février 1910

Examineurs de la Thèse

{	MM. DUPÉRIÉ, professeur	<i>Président.</i>
	CREYX, professeur	{ <i>Juges.</i>
	PIÉCHAUD, agrégé	
	DERVILLÉE, agrégé	

BORDEAUX

Imprimerie BIÈRE, 18-20-22, rue du Peugue

1938



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548612_0086

ESSAI DE TRAITEMENT
DES
ULCÈRES GASTRO-INTESTINAUX
PAR L'HISTAMINE

Thèse pour le Doctorat en Médecine
présentée et soutenue publiquement le lundi 4 Avril 1938

PAR

Georges-Emile-Yves-Marie FRAPIN

né à Cahors (Lot), le 22 février 1910

Examineurs de la Thèse

{ MM. DUPÉRIÉ, professeur *Président.*
CREYX, professeur }
PIÉCHAUD, agrégé } *Juges.*
DERVILLÉE, agrégé }

BORDEAUX

Imprimerie BIÈRE, 18-20-22, rue du Peugue

1938

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

Doyen.....	M. MAURIAC
Assesseur.....	M. LABAT
Doyen honoraire	M. C. SIGALAS

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. POUSSON, MOURE, RIVIÈRE, BARTHE, DENIGES, BEILLE, CASSAET, CHAVANNAZ, PACHON, C. SIGALAS, SABRAZÈS, BEGOUIN, DUPOUY.

PROFESSEURS

MM.		MM.	
Clinique médicale	MAURIAC.	Physiologie.....	FABRE.
Clinique chirurgicale et gynécologique.....	DUPÉRIE	Clinique chirurgicale infantile et orthopédie....	ROCHER
Clinique chirurgicale.....	GUYOT.	Clinique médicale des maladies des enfants.....	CRUCHET
Pathologie et thérapeutique générales.....	PAPIN.	Chimie biologique et médicale.....	MACHEBOEUF.
Clinique d'accouchements.	CARLES.	Physique médicale et pharmaceutique.....	WANGERMEZ.
Anatomie pathologique et microscopie clinique....	ANDERODIAS.	Médecine coloniale et clinique des maladies exotiques.....	BONNIN
Anatomie.....	DAMADE.	Clinique des maladies cutanées et syphilitiques....	PETGES.
Anatomie générale et histologie.....	VILLEMEN.	Clin. des mal. des voies urinaires..	DUVERGEY
Hygiène.....	G. DUBREUIL.	Clinique des maladies nerveuses et mentales.....	ABADIE
Médecine légale et déontologie.....	LEURET.	Clinique d'Oto-rhino-laryngologie...	PORTMANN.
Electroradiologie et clin. d'électricité médicale..	LANDE	Toxicologie et hygiène appliquée.....	LABAT.
Chimie.....	RECROU	Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	CREYX
Botanique et matière médicale.....	CHIELLE,	Clinique odonto-stomatologique...	DUBECQ.
Pharmacie.....	GOLSE.		
Zoologie et parasitologie.	VITTE		
Médecine expérimentale..	MANDOUL.		
Clinique ophtalmologique.	AUBERTIN.		
	TEULIERES.		

LACOSTE (Histologie). PÉRY (Obstétrique). PERRENS (Maladies mentales). R. SIGALAS (Parasitologie et sciences naturelles). JEANNENEY (Chirurgie générale)

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.		MM.	
Anatomie	N.	Chirurgie générale.....	CHARRIER.
Anatomie.....	DUFOUR.		LOUBAT.
Physiologie.....	N.		MASSE.
			DARGET.
			N.
	{	Obstétrique.....	RIVIERE.
		Ophthalmologie	BEAUVIEUX
		Oto-Rhino-Laryngologie	DESPONS
		Dermatologie et syphiligraphie.....	JOULIA.
		Physique médicale.....	N.
Médecine générale.....		Chimie générale pharmaceutique et toxicologie...	N.

R. UNIV.

PIECHAUD.

DELMAS-MARSALET.

DE GRAILLY.

FONTAN.

BROUSTET.

DERVILLÉE.

N.



COURS COMPLÉMENTAIRES :

MM.		MM.	
Anatomie.....	J. BEAUVIEUX.	Zoologie et parasitologie.....	R. SIGALAS.
Physiologie.....	PEITTEAU.	Physique médicale et pharmaceutique	AURIAC.
Médecine opératoire.....	JEANNENEY.	Médecine légale.....	DERVILLE.
Accouchements.....	RIVIERE.	Urologie.....	DARGET.
Pathologie médicale.....	DELMAS-MARSALET.	Botanique.....	GIRARD.
Ophthalmologie.....	CABANNES (en congé)	Bactériologie.....	MOUREAU.
Puériculture.....	FAUGERE.	Législation pharmaceutique.....	POPLAWSKI.
Pharmacie galénique.....	MESNARD.	Chimie minérale.....	CASTAGNOL.

Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes..... M. N.

Le Secrétaire de la Faculté: ROUGERIE

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation

A MES PARENTS

A MES FRERES, A MA SŒUR

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS

A MES MAITRES DE LA FACULTE

A MES MAITRES DES HOPITAUX

MESSIEURS LES PROFESSEURS CRUCHET, DUPÉRIÉ, MAURIAC,
SABRAZÈS, GUYOT, PETGES, DUVERGER, RÉCHOU, ABADIE,
ANDÉRODIAS, TEULIÈRES, PORTMANN, PAPIN, CREYX.

A MONSIEUR LE DOCTEUR POMMEZ

A MONSIEUR LE DOCTEUR J.-J. DUBARRY

ANCIEN INTERNE, MÉDAILLE D'OR DES HÔPITAUX
CHEF DE CLINIQUE MÉDICALE

*Vous m'avez aidé de votre
savoir et de votre expérience
dans un travail dont l'intérêt
était grand pour moi-même.
Veuillez trouver ici l'expres-
sion de toute ma reconnais-
sance et de ma profonde sym-
pathie.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR E. DUBOURG

MÉDECIN DES HÔPITAUX

*En reconnaissance des soins
qu'il m'a donnés et de la bien-
veillance qu'il m'a toujours
témoignée.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR DELMAS-MARSALET

MÉDECIN DES HÔPITAUX
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
CROIX DE GUERRE
OFFICIER D'ACADÉMIE

A MON PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR DUPERIE

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE
MÉDECIN DES HÔPITAUX
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

En témoignage de ma gratitude et de mon respect pour avoir bien voulu me faire l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

INTRODUCTION

Depuis une dizaine d'années, le traitement médical de l'ulcère de l'estomac a pris une orientation nouvelle. Aux traitements locaux, essentiellement topiques, est venu s'associer une médication parentérale et les succès obtenus par cette méthode paraissent aujourd'hui nombreux et encourageants. Tour à tour ont été préconisés la protéinothérapie, les traitements par l'insuline (Fessly, Cade et Barral, Hirowitz), l'extrait parathyroïdien (Grave et Vines, Alkan, Fr. Moutier et Camus), la pepsine en injections sous-cutanées et intramuqueuses (Loeper), la vaccinothérapie (Rosenow, Duval, Moutier), l'extrait de lobe postérieur d'hypophyse (Drouet), l'histidine (Weiss et Aron).

Nous avons été amené, après les recherches expérimentales de Jacob et les quelques succès cliniques signalés par cet auteur, à essayer un traitement par l'histamine des ulcères gastro-duodénaux.

Nous montrerons les résultats obtenus, nous en ferons une étude analytique et nous indiquerons dans quelle mesure nous admettons une relation de cause à effet entre le traitement que nous appliquons et les constatations que la clinique nous permet de faire.

HISTORIQUE

La question de l'histamine dans la thérapeutique des ulcères gastro-duodénaux remonte à 1935.

Son point de départ est une constatation clinique faite par Jacob.

On sait qu'à la suite de leurs travaux portant sur la pathogénie des ulcères, Weiss et Aron avaient soutenu en 1933 à l'origine de l'ulcère expérimental une carence aminée portant en particulier sur l'histidine. « Une fois les premiers résultats expérimentaux connus, rapporte Jacob, d'accord avec Weiss et Aron, mon camarade le Dr L. Israel et moi-même, fîmes les premiers essais cliniques de conserve avec Emile Aron d'abord, puis seuls après son départ de Strasbourg. Les résultats, en particulier la sédation rapide des douleurs, nous encouragèrent à poursuivre, et c'est ainsi qu'au cours d'une de nos expériences, nous fîmes les constatations qui nous aiguillèrent vers nos recherches.

Il s'agissait d'une malade ulcéreuse, hospitalisée dans le service de notre maître, le professeur P. Merklen, qui, après chaque piqûre d'histidine du commerce, accusait un malaise avec état lipothymique et nausées.

Cherchant à nous rendre compte des faits objectivement, nous mesurâmes dès lors la tension artérielle, avant et après la piqûre. A chaque fois, l'introduction sous-cutanée d'histidine provoquait une chute notable. Creusant le problème, nous pratiquâmes des numérations globulaires avant et après l'injection. En plus, le malaise s'accompagnait d'une légère élévation thermique. En un mot, choc après chaque piqûre.

Dès lors, nous recherchâmes les mêmes faits chez d'autres malades. La leucopénie, avec inversion plus ou moins nette

de la formule, fut pratiquement toujours retrouvée. L'effet de choc créé par l'injection d'histidine était donc patent.

Or, des injections de contrôle de sérum physiologique, d'eau distillée, etc., n'entraînaient jamais de chute globulaire appréciable. *Il devenait malaisé de comprendre pourquoi un acide aminé pur, et qui devait être directement assimilable, créait un état de choc.* »

Jacob, dès lors, avec un esprit critique remarquable, reprend les travaux de Weiss et Aron, discute leurs conclusions.

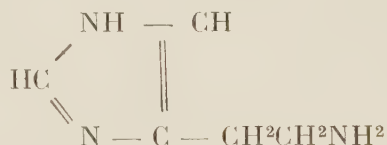
Dans le laboratoire du professeur Schwartz, en juillet 1935, il met en évidence que *l'histidine du commerce contenait des traces dosables et actives d'histamine*. Il se demande alors si l'histamine ne joue pas le rôle que Weiss et Aron attribuent à l'histidine.

Il reprend la technique exacte de Mann et Williamson qui provoque à coup sûr l'ulcère peptique expérimental du chien. Mais, en injectant à ses chiens opérés de *l'histamine* aux doses correspondant à celles contenues dans l'histidine non purifiée, il évite l'ulcère. De même que Weiss et Aron avaient porté sur le terrain clinique le résultat de leur expérimentation avec l'histidine, Jacob traite plusieurs ulcéreux à l'histamine et obtient des résultats intéressants. De nombreux essais pratiqués *in vitro* et *in vivo* avec de l'histidine chimiquement pure sont, par contre, sans action.

Dans notre travail, commencé en décembre 1936, nous avons eu pour but de poursuivre, de notre côté, l'étude clinique de cette question.

GENERALITES SUR L'HISTAMINE

L'histamine ou β imidazoléthylamine a pour formule, d'après la synthèse :



Ce composé se présente sous la forme de cristaux incolores fondant vers 83 à 85 degrés, solubles dans l'eau et l'alcool, insolubles dans l'éther. Il fait partie des dérivés de l'imidazol et provient de l'histidine. Il se forme par décarboxylation de l'histidine sous l'action de microorganismes, champignons ou bactéries.

Divers procédés ont été indiqués pour obtenir l'histamine : les uns utilisent l'action microbienne ; les autres, des procédés chimiques de synthèse. Parmi les premiers, nous citerons celui d'Ackermann qui repose sur l'ensemencement d'une solution aqueuse au 1/100^e de chlorhydrate d'histamine avec les produits de putréfaction d'un pancréas. Ce procédé a été perfectionné et simplifié. On peut actuellement éviter les impuretés que donnent l'ensemencement avec un mélange microbien complexe, en se servant d'une culture pure de bactéries sélectionnées telles que les germes de Berthelot et Bertrand, de Mellanby et Twort.

Quant à la synthèse de l'histamine, elle fut réussie pour la première fois par Windaus et Vogt, puis par Pyman.

Les propriétés physiologiques de l'histamine semblent en grande partie liées au noyau de l'imidazol que contient cette

substance. Cependant, l'imidazol est moins active que l'histamine.

La chaîne latérale à deux carbones qui existe dans l'histamine représente la condition la plus favorable du point de vue pharmacodynamique; son allongement ou son raccourcissement entraîne un affaiblissement important de son activité physiologique.

Les principales propriétés physiologiques de l'histamine.

L'histamine découverte par Barger et Dale, en 1909, s'est révélée comme une substance extrêmement intéressante entre les mains de ces expérimentateurs.

L'importance et la diversité de ses effets physiologiques et pharmacodynamiques font comprendre le nombre considérable de travaux qu'elle a suscités en France et à l'étranger. Son action sur la circulation du sang et sur l'activité de certaines glandes, la réaction cutanée qu'elle provoque, son rôle dans les phénomènes de chocs et d'anaphylaxie, le problème des extraits de certaines glandes dont le principe actif serait identique ou très semblable à l'histamine constituent autant de données expérimentales, ayant, depuis longtemps, attiré l'attention des cliniciens sur cette substance.

Soulignons tout d'abord que les propriétés physiologiques de l'histamine sont fonction de deux facteurs très importants : la dose; la voie d'introduction.

Injectée par voie intraveineuse, à la dose de 1 milligramme, l'histamine tue le lapin par *phénomènes de choc*. A doses beaucoup plus considérables (15 mgr. par kilo), mais par voie sous-cutanée, l'histamine provoque chez le même animal un choc plus atténué. Le choc produit rappelle le choc anaphylactique ou peptonique. On sait d'ailleurs que selon la théorie chimique de l'anaphylaxie formulée par Biedl et Kraus, Aranson explique les phénomènes du choc anaphylactique par la libération de l'histamine ou de substances voisines de l'histamine préalablement accumulées dans certains points de l'organisme.

L'histamine est une substance à *action vasculaire*. L'injection sous-cutanée de 5 à 1 mgr. d'histamine s'accompagne, en effet, dans un grand nombre de cas de phénomènes attirant d'emblée l'attention sur le système vasculaire.

Peu de temps après l'injection (5 à 10 minutes) le visage, le cou, la partie extérieure du tronc deviennent rouges. Le sujet accuse une légère céphalée, parfois des vertiges, des bouffées de chaleur. En même temps la tension artérielle baisse. Ces phénomènes sont assez fugaces; ils disparaissent au bout de 30 à 60 minutes.

Nous-même avons noté des réactions semblables à la dose infime à laquelle nous injectons l'histamine (1/10 de mgr.).

La vaso-dilatation capillaire serait selon Dale et Richards à la base de ces phénomènes.

Cette vaso-dilatation capillaire n'est pas uniquement périphérique. Au niveau du *tractus digestif*, et ceci nous intéresse tout particulièrement Rich a montré que l'histamine provoquait une vaso-dilatation importante et durable, même à doses très faibles; l'histamine étant injectée par voie intraveineuse. Pour démontrer cette action Rich s'est servi du péritoine de chat. Rich avait remarqué que l'ouverture de l'abdomen entraînait une vaso-dilatation capillaire telle qu'elle ne permettait plus de saisir les effets de l'histamine. Il injecta alors de l'histamine dans les veines sans avoir pratiqué de laparotomie, puis, à des délais variables, allant de quelques secondes à plus d'une heure, il fixa le péritoine de l'animal, *in vivo*, en injectant un fixateur (V. Schuchten modifié) dans la cavité abdominale intacte. Dans des conditions similaires, les capillaires d'un animal normal, non soumis à l'action de l'histamine, présentent un calibre très restreint. Certains d'entre eux sont pratiquement invisibles. Ainsi Rich put surprendre la vaso-dilatation capillaire, son importance et sa durée : il vit que la vaso-dilatation capillaire produite par l'histamine est considérable. D'innombrables capillaires, normalement invisibles, s'ouvrent largement et la vaso-dilatation ainsi produite ne cesse pas avec la fin de l'injection. Elle persiste dans toute son ampleur jusqu'à une heure et plus après celle-ci.

Localement, *action cutanée* de l'histamine : injectée par voie intradermique la dose de 0 cm³ 10 d'une solution d'histamine à 1 p. 1.000 provoque ce que l'on appelle la *triade réactionnelle de Lewis*. Celle-ci se compose :

a) D'une rougeur locale plus ou moins étendue qui apparaît au lieu même de la piqûre, 10 à 20 secondes après celle-ci.

b) D'une réaction érythémateuse dite réflexe, également appelée auréole rouge, de 3 à 7 cm. de diamètre, dont les limites périphériques sont irrégulières et souvent entourées de taches érythémateuses aberrantes.

c) D'une boule d'œdème, qui se forme au point de l'injection au bout de deux à trois minutes. Cet œdème plus ou moins saillant et étendu, a, habituellement une forme arrondie, parfois avec des prolongements périphériques qui semblent suivre les voies lymphatiques.

Cette action cutanée est souvent accompagnée par une sensation de démangeaison.

L'application cutanée de l'histamine s'accompagne également d'une action *algésique*, d'une *augmentation de la circulation locale avec accélération du métabolisme cutané* et de la résorption.

Il semble que ces actions thérapeutiques soient étroitement liées à la triade réactionnelle.

Et, ce qui est particulièrement intéressant c'est que certains effets de l'application cutanée de l'histamine se produisent également au niveau des tissus plus profondément situés; en particulier, au niveau des muscles et des articulations. C'est ainsi que Deutsh, Kaufmann, Feissinger, Delherm et Gadjos ont obtenu une action sédatrice sur diverses douleurs musculaires, articulaires.

Nous avons souligné, précédemment, l'*action profonde* et importante de l'histamine, au niveau du *tractus digestif*, celle-ci injectée par voie intra-veineuse. Certaines constatations cliniques dont nous parlerons ultérieurement ont montré une action semblable, vaso-dilatatrice, au niveau du tractus digestif de l'homme, l'histamine ayant été injectée par voie sous-cutanée.

L'histamine est encore un *stimulant du muscle lisse*. Elle

stimule, en effet, toute une série d'organes à muscles lisses en accroissant à la fois leurs tonus et leurs mouvements automatiques. C'est ainsi qu'elle excite le tonus et les contractions de l'utérus de tous les mammifères, même à doses infinitésimales ($1/25.000.000$ selon Burg) et par voie sous-cutanée. Chez le cobaye et le lapin, elle provoque des spasmes des muscles des bronchioles. Elle peut, ainsi, à la dose de 2 mgr. provoquer la mort par asphyxie.

Elle augmente le tonus des anses intestinales isolées du chat. L'intestin de cobaye réagit à des concentrations minimales de l'ordre de $1/2.000.000.000$.

Soulignons son *action musculaire sur le tractus digestif* de l'homme, injectée à doses faibles (au-dessous de 1 mmgr.) par voie sous-cutanée. Cette action a été récemment démontrée par Perona et Rossetto : l'injection de cette substance (l'histamine) disent ces auteurs augmente le péristaltisme et accélère l'évacuation gastrique de façon notable et sans provoquer de contractures — seules les fortes doses sont capables d'en provoquer.

L'histamine provoquerait également la contraction et l'évacuation de la vésicule biliaire, fait rarement observé.

Son effet sur le cœur se traduit par l'augmentation et la fréquence des contractions cardiaques. Cette augmentation ne dépasse pas le nombre de 4 à 6 après une dose de 0 mgr. 5, injectée sous-cutanée; mais peut atteindre une proportion considérable après des doses élevées. Il est intéressant de signaler que chez les hypertendus, l'augmentation de la fréquence du pouls est moins nette; en cas d'insuffisance cardiaque, elle peut faire entièrement défaut ou être en diminution.

Shenk, sous l'effet de 2 mgr. d'histamine a observé une « très forte évolution cardiaque » avec un premier bruit très accentué au-dessus du cœur entier, tandis que le deuxième bruit était très difficile à entendre.

Sur une partie isolée du muscle cardiaque, Stein, d'autre part, a observé de plus fortes contractions sous l'effet de l'histamine.

L'action *sécrétoire* de l'histamine est bien connue.

On sait que chez l'homme normal, l'injection sous-cutanée d'un centimètre cube de solution aqueuse de bi-chlorhydrate d'histamine à 1/1.000 provoque après 10 à 15 minutes une sécrétion de suc gastrique, sécrétion qui atteint son maximum au bout d'une demi-heure environ et qui se prolonge souvent une heure et demie, deux heures et parfois même davantage.

La quantité de suc sécrété et ses propriétés varient selon divers états pathologiques. Dans l'hyperchlorhydrie et dans l'ulcère de l'estomac, on obtient une sécrétion presque instantanée, très abondante, très acide, riche en pepsine. Dans le cancer de l'estomac, la sécrétion est parfois retardée, lente, peu abondante, peu acide, pauvre en pepsine. En cas de néoplasme étendu, l'histamine n'amène quelquefois aucune sécrétion de suc gastrique.

Actions diverses.

Augmentation du nombre de globules rouges à la suite d'administration *per os* d'histamine (Pal).

Amélioration d'anémies secondaires et même Biermeriennes (Pal, Harth).

Action sédative dans la migraine à la dose de 0 mgr. 001 et en injection sous-cutanée (Friedlander et Petow).

Hypersécrétion d'adrénaline après injection d'histamine (Zunz).

L'emploi de l'histamine en thérapeutique.

Dans les nombreux travaux sur la médication à l'histamine, on trouve plusieurs modes d'application et les réactions observées peuvent être différentes selon la voie d'introduction de cette substance.

La première application thérapeutique de l'histamine consistait en injections sous-cutanée ou intra-musculaire. C'est sous cette forme que la substance fut administrée en

gynécologie pour faciliter la délivrance, par Jager, en 1913, Koch à la même époque, puis, par Bourne et Burn en 1927. Cette substance augmenterait les contractions utérines pendant le travail et lutterait contre les hémorragies après la délivrance. Egalement, en injections sous-cutanées, elle est utilisée dans le traitement des anémies par Pal et ses collaborateurs en 1927.

En 1927, par Pétow et Friedlander, dans le traitement des migraines, de l'urticaire récidivant, de l'œdème de Quinck.

A la même époque, par Jacchia et Burkardt, dans le traitement des arthrites.

La dose injectée était, le plus souvent, de 0 mgr. 5 à 1 mgr. Pétow et Friedlander donnent des doses minimales de 0 mgr. 001 à 0 mgr. 01.

En 1931, Deutsh, à la suite des expériences de Lewis ayant démontré que l'effet cutané neuro-vasculaire des irritations de la peau était déterminé par l'histamine, eut l'idée d'examiner l'effet thérapeutique de cette substance dans tous les cas où l'action bienfaisante des procédés révulsifs était prouvée par l'usage courant.

Il obtint, ainsi, des résultats remarquables dans certains états rhumatismaux.

Deutsh appliqua tout d'abord l'histamine en injections intra-dermiques, ce qui permet d'éviter les phénomènes généraux indésirables et d'obtenir cependant la triade réactionnelle de Lewis, phénomène auquel paraît liée l'action analgésique de cette substance.

Par la suite, en 1931, Deutsh utilise l'ionisation à l'histamine et obtient par cette méthode de très heureux résultats dans certaines myalgies et névralgies.

Bettmann, Vas en 1932 traitent par cette méthode des ulcères variqueux et obtiennent des résultats remarquables. A la même époque, Bettmann préconise les bains électriques à l'histamine, méthode qui serait particulièrement avantageuse pour le traitement des arthrites.

En 1934, A. Gadjos a pu heureusement influencer l'urticaire récidivant par l'ionisation à l'histamine.

Enfin, Stahl et Masson, en 1932, Piquet en 1934, ont utilisé l'histamine en applications sur la peau après scarification de celle-ci dans le traitement de la crise d'asthme et des dyspnées asthmatiformes et ont obtenu de très intéressants résultats.

L'étude que nous venons de faire montre assez l'intérêt que présente pour le médecin un moyen thérapeutique d'action aussi variée que l'histamine.

Nous allons dire comment nous avons conçu, un peu empiriquement, le traitement des ulcéreux par cette substance.

CONDUITE DU TRAITEMENT

La dose à utiliser. — Nous fondant sur les résultats expérimentaux et cliniques obtenus par Jacob, nous avons injecté à nos malades 1/10 de mgr. d'histamine dans 2 cm³ de sérum physiologique. Ces traitements ont été faits avec l'« Imido Roche » dont nous prenions 1/10 de cm³ pour une piqûre. Nous faisons une injection sous-cutanée quotidienne.

L'horaire des injections. — Nous avons injecté l'histamine, tantôt le matin tantôt au voisinage du repas de midi, soit avant, soit après, et il ne nous a pas semblé que l'horaire de cette injection ait une importance particulière.

Le nombre des injections. — Nous avons fait des essais, variant de 10 à 20 le nombre des injections consécutives. Dans la très grande majorité des cas, le nombre de dix piqûres nous a paru suffire. Ce chiffre constituerait une *série*. Il semble logique de pratiquer plusieurs séries. Nous avons espacé celles-ci de 10 à 20 jours — méthode un peu empirique, et que l'on pourra modifier, en toute évidence, d'après la lésion à traiter et la rapidité avec laquelle les bons effets apparaîtront.

La thérapeutique associée. — Lorsque nous avons eu affaire à des ulcères typiques de l'estomac ou du duodénum, non compliqués, nous avons traité le malade par l'histamine, sans adjonction d'aucun autre moyen thérapeutique. Jacob a ainsi traité les trois malades dont nous rapportons les observations. Le plus souvent pour des raisons d'ordre moral — et

aussi parce que nous croyons à leur efficacité — nous avons associé au traitement par l'histamine un des moyens thérapeutiques médicaux classiques.

Nous ne croyons pas, cependant, que cette méthode puisse infirmer les résultats que nous attribuons à l'histamine; la plupart de nos malades ayant suivi antérieurement, certains d'entre eux depuis longtemps, un traitement analogue à celui que nous associons à l'histamine (diététique, modificateurs de la sécrétion, poudres alcalines), sans en obtenir une transformation importante dans leur état. Disons, d'ailleurs, que parmi les moyens thérapeutiques — et nous comprenons, parmi ces moyens, ceux de la chirurgie, elle-même — aucun, aussi puissant soit-il, employé isolément, ne nous paraît devoir résoudre simplement le problème complexe du traitement de la maladie ulcéreuse. Certes, l'utilisation des moyens thérapeutiques les plus efficaces s'impose, mais dans la conduite et la surveillance de ce traitement, il n'est pas possible de supprimer l'intelligence du médecin, sa compréhension de chaque cas particulier.

Jacob nous signalait récemment les heureux effets qu'il obtenait en ajoutant au traitement par l'histamine l'association médicamenteuse de pantopon, de papavérine et d'atrinale (Spalmagine Roche). Rappelons, que se fondant sur l'influence prépondérante de perturbations nerveuses centrales ou vagues dans l'élaboration du syndrome hyperchlorhydrie Merklen, A. Schwartz, L. Israël et A. Jacob avaient étudié, en 1936, l'action de l'association dont nous venons de parler, chez les hyperchlorhydriques. De cette étude, il résultait que la spasmalgine fait céder l'élément spasmodique et que, ce faisant, elle calme la douleur dans la mesure où celle-ci en dépend, dans la mesure aussi où l'hyperchlorhydrie est en cause.

Réactions locales.

Localement, on constate immédiatement après la piqure l'apparition d'une auréole rouge de 2 à 3 centimètres. Ce

phénomène atteint son maximum 2 à 5 minutes après l'injection puis s'atténue progressivement et disparaît. Le malade ressent après l'injection, pendant 5 minutes environ, une légère sensation de chaleur. Il n'y a aucune séquelle locale.

Réactions générales.

Les réactions générales nous ont paru relativement fréquentes et variées.

Elles ont été parfois particulièrement accusées lors de la première injection.

C'est ainsi qu'une de nos malades (obs. 9) a éprouvé après la première injection, et cela pendant un quart d'heure, une céphalée assez violente accentuée surtout à la nuque, état qui persista, atténué pendant l'heure qui suivit.

Nous-même avons éprouvé un malaise léger, mais plus accentué cependant qu'il ne le fut par la suite, et une légère céphalée accompagnée d'une vaso-dilatation importante de la face lors de la première injection. Le plus souvent, les réactions générales sont égales à elles-mêmes et constantes après chaque piqûre. Elles consistent chez une de nos malades en un léger malaise durant la demi-heure qui suit l'injection (obs. 9). Une autre malade accusait immédiatement après chaque piqûre un état « d'énervement » spécial, de courte durée (obs. 12).

Une autre, un état de lassitude avec tendance au sommeil durant l'heure qui suivait l'injection (obs. 19).

Nous-même avons observé (auto-observation), deux minutes après chaque injection, une légère congestion du visage avec sensation de chaleur à la face accompagnée d'une céphalée légère. Nous avons pris à plusieurs reprises notre tension artérielle avant et après l'injection. Nous avons noté un abaissement inconstant de 1/2 à 1 degré de la maxima et de la minima (au Pachon).

La tension était rétablie une heure environ après l'injection.

Rappelons que c'est la constatation de faits semblables, lors d'un traitement par l'histidine du commerce, qui amena Jacob à rapporter à l'histamine la raison d'être de ces phénomènes.

Le décubitus dorsal nous a paru atténuer ces incidents.

Les injections intra-dermiques d'histamine que nous avons pratiquées dans les zones métamériques gastriques paraissent également éviter ces phénomènes. Seule, la vaso-dilatation céphalique persiste, mais très légère.

Pratiquées en état d'accalmie incomplète, ces injections ont amélioré notre état et nous croyons pouvoir dire qu'elles ont une action d'égale valeur à celles des injections sous-cutanées.

Ajoutons, enfin, que le traitement ne nécessite ni l'hospitalisation ni l'obligation de suivre un régime autre que le régime large de l'ulcéreux préconisé par Gutmann.

OBSERVATIONS

Observation 1.

(*Observation de Jacob*).

B... Adam, est un maçon de 42 ans, adressé par son médecin pour examen digestif à la clinique de notre maître, le professeur Pr. Merklen. Il entre au service le 9 juin 1935.

Depuis 15 jours, nous dit-il, il ne peut plus manger; une douleur épigastrique transfixiante, sourde avec des exacerbations pénibles l'empêche de travailler. Il n'a jamais eu de crise auparavant.

C'est un homme solide, grand et en bon état de nutrition générale. Son métier l'oblige presque constamment à absorber son repas de midi froid, loin de chez lui. Cependant, jusqu'alors, il n'en a pas souffert.

A l'examen, sensibilité très marquée à la région épigastrique. Le tubage gastrique montre une acidité normale ou du moins peu exagérée (acide libre : 1,20, acide total : 1,82).

Examen radiologique. — Estomac hypertonique sans hyper-sécrétion. Au milieu de la petite courbure grosse niche persistant sur tous les clichés. Evacuation retardée : après 3 h. 1/2 fort reste gastrique de bouillie barytée. En somme, gros ulcère pénétrant de la petite courbure avec important retard d'évacuation.

Traitement. — Le malade reçoit quotidiennement, du 14 au 21 juin inclus, c'est-à-dire neuf fois, une piqûre d'histamine à raison de 1/10 de milligr. sous-cutané dans un excipient de 2 cc. de sérum physiologique. Dès la quatrième piqûre, les douleurs, qui avaient diminué la veille déjà, ont totalement disparu. Le malade se promène, mange et boit sans souffrir.

Le 21 juin, nous le soumettons à un nouvel examen radiologique : la niche persiste, mais est beaucoup plus petite et, fait important, l'évacuation gastro-duodénale est complète après 2 h. 1/2.

Donc, effet sédatif des plus nets et amélioration du transit gastrique évidente.

Ajoutons qu'un troisième examen radiologique pratiqué le 9 juillet, le malade étant revenu pour 24 heures sur notre demande, a confirmé le second. La niche a presque totalement disparu. Depuis son séjour à la clinique médicale A, le malade suivi par son médecin, ne souffre plus et poursuit une existence normale à tous points de vue jusqu'à ce jour.

Observation 2.

(Observation de Jacob).

N... Joseph, 19 ans, jeune paysan à la face très colorée habituellement (c'est le frère d'un de nos infirmiers) arrive à la clinique médicale A le 1^{er} juillet 1935. Il nous raconte que la veille il a été pris d'une forte hématemèse. Celle-ci n'est pas la première de sa vie. Il y a deux ans, en effet, même épisode aigu et c'est depuis — après un premier séjour au service — qu'il se sait porteur d'un ulcère gastrique.

Cette fois-ci, après quelques jours de malaise avec état nauséux et douleurs épigastriques sourdes, le malade est pris d'une brusque envie de vomir et rejette du sang en abondance. Il passe la nuit chez lui sans nouvel incident et se fait transporter à l'hôpital dès le lendemain.

Nous le mettons au lit, une vessie de glace sur l'épigastre. Alimentation liquide froide.

Le malade, quoique pâle et faible, se sent mieux dès les jours suivants. Seule persiste la douleur épigastrique subjective et la sensibilité de cette région à la palpation même très douce.

Le gaïac étant négatif depuis son entrée et aucun rejet de sang nouveau ne s'étant produit, nous demandons un examen radiolo-

gique. Celui-ci révèle une énorme niche d'ulcère pénétrant de l'angle de la petite courbure. La taille de cette niche est d'une grandeur exceptionnelle. Cependant le transit gastro-duodéal se fait en 2 h. 1/2.

A partir de ce moment, nous permettons au malade de se lever. Il a une alimentation assez large d'ulcéreux.

Comme unique traitement, nous lui administrons quotidienne-ment 1/10 de milligr. d'histamine dans 2 cc. de sérum physiologique. La gêne épigastrique que le malade accusait disparaît dès la troisième piqûre. Nous pratiquons en tout une série de dix piqûres. Ajoutons qu'au point de vue sanguin les globules rouges, qui étaient de 3.600.000 au début du traitement, étaient au nombre de 4.480.000 dix jours plus tard. L'hémoglobine est restée à 60%, au Sahli, pendant ce temps.

Avant sa sortie, nous faisons un deuxième examen radiologique à notre jeune ulcéreux. Celui-ci montre une diminution très importante des dimensions de la niche. Mais, en même temps que cette réduction radiologique de l'ulcère, s'est produite une rétraction de toute la petite courbure. D'où retard dans l'évacuation qui ne se fait plus qu'en 3 h. 1/2.

Cliniquement, le malade n'accuse plus aucun trouble. Nous le revoyons régulièrement depuis ce moment. N... nous exprime à chaque fois sa satisfaction. Il mange et boit comme tous les siens et se porte très bien.

Un troisième examen radiologique, pratiqué le 13 septembre, permet de conclure aux mêmes résultats que le second. La niche a encore régressé et la rétraction est très forte. En résumé, résultat subjectif de sédation douloureuse presque immédiate et persistant depuis six mois.

Observation 3

(Observation de Jacob).

K... Joseph, 45 ans, est verrier de son métier. Son médecin nous l'adresse le 7 octobre 1935 pour troubles digestifs qu'il rapporte à un ulcère gastrique.

L'histoire est des plus caractéristiques : Premier épisode en octobre 1934, caractérisé par des vomissements et des douleurs 3/4 d'heure après chaque repas. Ces douleurs ont un siège épigastrique. Elles enlèvent au malade toute envie de manger, d'où amaigrissement ; après trois semaines environ tout rentre dans l'ordre jusqu'en juillet 1935. A ce moment, nouvelle crise d'une quinzaine de jours. Mais cette fois-ci les troubles, tout en s'amendant, persistent. Douleurs 3/4 d'heure après les repas, état nauséux fréquent et fort amaigrissement.

Trois jours avant son entrée au service, et un an exactement après sa première crise, recrudescence de tous les symptômes : douleurs violentes, nausées et vomissements.

A l'examen, on se trouve en présence d'un homme de taille moyenne, maigre et la figure crispée. Aucun passé pathologique, sauf les troubles relatés. Bordet négatif.

La palpation de la région épigastrique provoque une forte douleur. Nous n'insistons pas. Le tubage montre une forte hyperacidité. (A. libre : 2,44; A. total : 3,04).

L'examen radiologique pratiqué le 9 octobre donne les résultats suivants : « Estomac orthotonique avec couche d'hypersécrétion. Au pylore, du côté de la petite courbure, se trouve une grande niche d'ulcère. Cette région est très sensible au palper. Hyperpéristaltisme malgré que l'évacuation est ralentie. Après six heures, la moitié du repas se trouve encore dans l'estomac. Le bulbe duodénal est déformé. »

Le malade subit la cure à l'histamine (même technique que précédemment) du 10 au 19 octobre (en tout dix piqûres de 1/10 de milligr.). Chez lui la sédation est manifeste dès la deuxième piqûre ; après la quatrième, il nous exprime sa joie : il a dormi toute la nuit et ne ressent plus la moindre gêne épigastrique. Il reprend plaisir à manger et se promène. Le 23 octobre, 2^e examen radiologique. Nous citons encore le texte même de la réponse du radiologue : « Estomac normalement situé, contours nets et réguliers. Hypersécrétion. Pas de signes d'ulcère gastrique. Pas de niche gastrique visible. Pylore flou. Le bulbe duodénal est irrégulier, spasmodique, aplati. Après 3 heures, estomac vide. »

Par ailleurs, régression légère de l'hyperacidité : A. l. 2,24 (contre 2,44) A. t. 2,84 (contre 3,04). Voici donc un malade arrivé en pleine crise ulcéreuse, nous dirions presque en état de mal ulcéreux, qui, après la quatrième piqûre d'histamine, ne ressent plus aucun trouble et chez qui, sans tenir compte de la disparition de la niche, l'estomac s'améliore fonctionnellement au point de se vider dans un délai absolument normal après la 10^e piqûre.

Observation 4.

M. G..., 66 ans, malettier, entre dans le service du professeur Dupérié le 8 décembre 1936 pour douleurs gastriques et fatigue générale. Il fait remonter le début de son affection à 1916. Il était alors employé dans une poudrerie à la fabrication de coton poudre (acide nitrique) et a subi pendant trois mois une intoxication sérieuse maigrissant de 14 kilos et présentant des troubles gastriques. Doué d'un solide appétit et l'ayant conservé, malgré l'intoxication, il se mit à maigrir et à présenter avant chaque repas des nausées qui n'allèrent jamais jusqu'aux vomissements et qui étaient bien calmées par la prise d'aliments. Il présentait également quelques brûlures d'estomac légères. Au bout de trois mois, il fut jugé nécessaire de le mettre à l'abri des émanations toxiques. Mais il continua de souffrir par petites crises de 4 à 6 jours au début, puis plus tard plus longuement.

Les périodes de rémission étaient incomplètes.

Les périodes de crise étaient caractérisées par des douleurs à type de brûlures survenant immédiatement après le petit déjeuner et après le repas de midi, rarement après le repas du soir, brûlures qui pouvaient survenir également en pleine nuit et réveiller le malade. La crise durait une heure environ et était bien calmée par le repos au lit, ce qui expliquerait l'absence de crises vespérales, le malade se couchant dès le repas du soir terminé. Certains aliments (haricots, pain) semblaient influencer défavorablement les crises : pyrosis, pituite.

Durant ces périodes de crise, l'anorexie était très accusée. Le ma-

lade maigrissait. Il était constipé et présentait parfois des alternatives de diarrhée et de constipation.

Durant les périodes de rémission, il reprenait de l'appétit et engraisait, mais continuait à présenter de légers troubles gastriques qui l'empêchaient de se considérer guéri.

En 1920, il présente subitement dans la rue une assez forte hématurie. Il est soigné médicalement et reste au lit une vingtaine de jours. Il reprend son travail jusqu'en 1923, mais, durant ces trois années, il souffre de plus en plus.

Anorexique, amaigri, très fatigué, il est hospitalisé salle 12 où il suit un traitement médical pendant un mois et demi. Il quitte ce service en assez bon état mais non guéri. Il va continuer de souffrir jusqu'en 1928. Obligé de s'arrêter dans son travail de nombreuses fois, il se décide à se faire opérer. Gastrectomie par M. Lefèvre pour ulcère de la petite courbure. Lorsqu'il quitte le service, il est très bien. Il ne souffre plus, il a de l'appétit et engraisse.

Il restera ainsi trois ans.

Mais en 1931, il constate qu'il devient anorexique, il est très fatigué et maigri. Puis, apparaît un état nauséux comparable à celui qu'il présentait en 1916. Il se met à présenter par période des douleurs post-prandiales du même type qu'autrefois mais moins accusées cependant. En octobre 1931, il doit garder le lit pendant 20 jours, une crise plus violente et plus longue que les autres étant apparue. Il en sera ainsi chaque année suivante.

Dès 1935, la douleur est continue, le malade ne distingue plus de périodes d'accalmie.

Lorsqu'il rentre à l'hôpital, en décembre 1936, ce qui domine chez lui c'est un état nauséux permanent calmé à peu près par la prise d'aliments. Il souffre 20 jours par mois; les 10 autres jours sont à peu près bons. Le malade est anorexique, très fatigué. En outre, depuis 1916, il se plaint de crises cardiaques, ce sont des douleurs précordiales en barre sans horaire fixe, survenant surtout la nuit et accompagnées de sensation d'angoisse.

Depuis 1935, il souffre de céphalées de façon presque continue. Il est dyspnéique : le seul fait de monter au lit l'essouffle.

Signalons, enfin, qu'il dit avoir perdu le sens de l'odorat en 1923 à la suite d'une avulsion dentaire.

Examen. — Praticqué le 5 janvier 1937, celui-ci ne révèle qu'une légère sensibilité du flanc droit à la pression profonde, un point de Chauffard douloureux.

Examen radiologique. — Estomac de gastrectomie avec plis gros et irréguliers (aspect vermouth de la grande courbure) et niche volumineuse, très haut située sur la petite courbure.

Traitement. — On fait un traitement par l'histamine.

Dès la deuxième piqûre le malade se sent très amélioré, pas absolument calmé cependant. Bientôt, vers la dixième piqûre, une période de calme absolu apparaît.

Dès ce moment le malade ne présente plus de poussées au sens clinique du mot. De temps en temps, tous les 15 jours, il accuse seulement une douleur très légère apparaissant vers la fin de l'après-midi et ne durant que 5 à 15 minutes. Il ne souffre plus de la tête.

Après la première série de piqûres, le malade se plaint de douleurs lombaires qu'il avait autrefois et qui avaient disparu pendant son séjour à l'hôpital.

Après chaque série suivante, le malade dit ressentir une amélioration de plus en plus nette : il peut faire normalement son travail, aucune céphalée. Augmentation de poids de 2 kilos.

Nous revoyons le malade le 2 décembre 1937 : bon état général. Les résultats acquis antérieurement persistent. Il accuse actuellement (nous sommes en décembre, période à laquelle il était autrefois obligé de garder le lit) quelques nausées apparaissant tous les 20 jours à trois semaines ne durant qu'un seul jour. Il rend alors une eau acide (une cuillerée à soupe environ) vers la fin de l'après-midi.

Il a reçu, depuis son départ de l'hôpital, cinq séries d'histamine (10 injections par série). La dernière série date du mois d'août 1937.

Un nouvel examen radiologique est pratiqué le 28 décembre 1937 (Dr Lachapèle) : pas de liquide de stase, à jeun.

Le remplissage de la portion restante de l'estomac est normal. Il en est de même du fonctionnement de la bouche de gastro-entérostomie.

La petite courbure, dans sa portion la plus basse, qui correspond à la partie gauche de la gastro-entérostomie, présente des défauts de remplissage visibles sur la plupart des films, mais non constants

dans leur forme. En dedans de cette zone, on trouve un remplissage moins intense du corps de l'estomac.

Il ne nous est pas possible de préciser la nature de ces lésions en raison des modifications importantes, consécutives à l'intervention, mais des images semblables peuvent être dues à de la périgastrite.

Observation 5.

M. S..., 37 ans, a commencé à présenter des troubles digestifs il y a 12 ans, une seule période douloureuse alors.

Accalmie de 12 ans.

Une deuxième période douloureuse apparaît au printemps de 1936.

L'examen radiologique d'alors révèle : une petite *niche prépylorique*, une *niche de face du bulbe duodénal* et une image en *icm-pom* de bérêt marin sur le bord gauche du bulbe très déformé (ulcus ou image pseudo-diverticulaire constante sur six clichés).

Sténose pylorique incomplète, avec hyperkinésie gastrique.

On fait des injections de *Laristine* : le malade ne souffre plus dès la troisième piqûre.

Une troisième période douloureuse apparaît en décembre 1936, à la fin d'une série de *Laristine*.

On fait alors de l'*histamine* (c'est le 4^e jour de la poussée) et on donne une potion bismutho-belladonnée.

A la 3^e piqûre, disparition de toute douleur.

Le malade reçoit 20 injections d'histamine, en 2 séries, à une semaine d'intervalle. Il est très bien et ne présente aucun signe clinique de sténose.

Dans la crainte d'une nouvelle poussée ulcéreuse prochaine — il s'agit du premier malade traité par nous par l'histamine — nous conseillons la gastro-duodénectomie.

Intervention au début de février 1937 (professeur Papin) : cicatrices de trois ulcères.

Observation 6.

M. C..., 41 ans, a présenté pour la première fois des troubles gastriques il y a 17 mois, en 1935. Les douleurs ont apparu progressivement et petit à petit le malade se mit à souffrir de façon régulière environ 3 heures après le repas de midi et vers 2 heures du matin. Ces douleurs étaient d'intensité très variable — parfois violentes à type d'élançement, de transfixion, de constriction de la base du thorax. Leur durée était également variable, le malade souffrant tantôt de façon brève tantôt de façon continue pendant deux à trois heures.

Cette douleur siégeait à droite de l'ombilic. Le décubitus ventral, le port d'une ceinture très serrée calmait le malade. Celui-ci n'a pas l'habitude d'absorber des aliments lorsqu'il souffre.

Pas de vomissements, aucune modification des selles.

Cette première période douloureuse dure 2 mois et demi.

Accalmie pendant plus d'un an.

Deuxième période en décembre 1936-janvier 1937 : mêmes caractères que la précédente.

Un tubage pratiqué alors révèle une stase gastrique de 50 cc., la présence de stries sanguinolentes dans le liquide de stase.

L'*examen radiologique* donne les résultats suivants : d'après l'ensemble des clichés, évacuation ralentie (4 heures et demie), légère stase, contours gastriques normaux, image du bulbe duodénal étalée, irrégulière, tâche suspecte du génu supérieur lequel est très aigu très haut fixé, opacité permanente et suspecte à cet endroit.

Traitement. — Le malade reçoit dans le service du professeur Dupérier deux séries d'injection d'histamine (10 injections par série) : amélioration des phénomènes subjectifs, amélioration de la sténose.

Observation 7.

M. B..., 49 ans, mécanicien, a commencé à présenter des troubles gastriques il y a 4 ans, lors d'un changement de régime (travail à la campagne).

Pendant 5 semaines, tous les jours, vers 17 heures : vomissements alimentaires, sans douleur. Constipation.

Tous ces troubles disparaissent assez brusquement.

Accalmie parfaite pendant 3 ans avec selles normales.

En janvier 1936, nouvelle poussée, différente de la première : chaque jour le malade souffre alors vers 11 heures jusqu'au déjeuner et le soir vers 4, 5 heures jusqu'au dîner.

Depuis janvier 1936, il souffre tous les jours sauf pendant une période de un mois et demi où à la suite d'un violent traumatisme accidentel il doit rester étendu sur une planche.

Ni nausées, ni vomissements.

Deux à trois selles pâteuses par jour.

Léger amaigrissement progressif, quelques céphalées.

Examen. — Praticqué le 23 février 1937, celui-ci révèle un foie petit, une rate percutable; aucun point douloureux abdominal.

Examen radiologique. — Ulcus duodénal avec début de sténose.

Traitement. — Nous prescrivons un traitement par l'histamine.

Le 19 mai 1937, nous revoyons ce malade. Il a subi 4 séries d'histamine de 10 injections chacune : amélioration progressive dès la mise en œuvre du traitement. Actuellement, disparition totale de la douleur du matin. Léger malaise vers 4, 5 heures, pendant une heure, disparaissant spontanément. Poids stationnaire. Un seul jour de douleur assez marquée au début de la 4^e série d'histamine.

Le malade a fait quelques essais alimentaires bien supportés : vin, jambon salé.

Une radiographie pratiquée à cette date révèle un bulbe plus volumineux que précédemment, une image un peu « froncée ».

A la date du 1^{er} décembre 1937, le malade est en parfait état digestif. Il n'a plus du tout souffert.

Observation 8.

M. M..., 46 ans, voyageur de commerce, présente depuis 7 ans des périodes douloureuses, irrégulières (8 jours à un mois et demi) avec parfois un jour de manque.

Le début et la fin de chaque période sont progressifs.

Sa santé est parfaite dans l'intervalle des crises.

Le malade remarque que depuis quelques mois les crises sont plus rapprochées, laissant à peine 4 mois de répit entre chacune d'elles.

Lors de chaque poussée, le malade, bien à son réveil, commence à souffrir une heure et demie après le petit déjeuner. Il est calmé s'il prend des aliments. La douleur est accentuée par le décubitus dorsal.

L'après-midi, il recommence à souffrir vers 3, 4 heures.

La nuit il est obligé de s'allonger sur le côté droit.

Insomnie pendant toute la période douloureuse.

Bon appétit, tachyphagie.

Légère somnolence post-prandiale. Quelques renvois gazeux après les repas. Ni nausées, ni vomissements.

Syphilis il y a deux ans; régulièrement traitée.

Aucune autre maladie.

Examen. — Praticqué le 13 février 1937 alors que le malade est en crise depuis plusieurs jours, celui-ci révèle seulement une sensibilité légère un peu à droite de l'ombilic.

Tension artérielle normale.

Réflexes un peu vifs.

Examen radiologique. — Ulcus du bulbe duodénal.

Traitement. — Pour des raisons matérielles nous commençons à traiter ce malade par la Laristine Roche pendant 8 jours, puis par l'Histamine.

Amélioration dès la première piqûre. A la troisième le malade ne souffre plus.

Le 10 juin 1937 le malade a reçu 40 injections d'histamine en deux séries de 20. Dernière série : 13 mai. L'accalmie se maintient.

Nous prescrivons une nouvelle série de 10 piqûres en juillet, puis en octobre.

Fin octobre 1937, puis en mars 1938 nous revoyons ce malade : état parfait.

Traitement associé : Génatropine, Bismuth.

En résumé, accalmie complète depuis 13 mois chez un sujet dont les crises tendaient à se rapprocher, réapparaissant tous les 4 mois.

Observation 9.

Mme S..., 34 ans, a commencé à souffrir de l'estomac en 1933. Elle eut alors deux périodes très douloureuses d'une durée de 15 à 20 jours chacune, séparées par 4 à 6 mois d'accalmie complète. Chaque période était caractérisée par des douleurs épigastriques à type de brûlures, de crampes ou plus fréquemment de coliques intenses, obligeant la malade à se rouler par terre.

Ces phénomènes apparaissaient le matin vers 10, 11 heures, d'abord peu accusés, et atteignaient rapidement leurs paroxysmes.

Le repas de midi calmait complètement la malade.

Elle souffrait à nouveau l'après-midi vers 4, 5 heures jusqu'au repas du soir. Elle ne souffrait pas la nuit.

En 1934, elle eut également deux crises, de même durée, également espacées de 4 à 6 mois.

En 1935, trois périodes douloureuses de 8 à 10 jours.

En 1936, cinq périodes douloureuses de 10 à 15 jours. Vers la fin de l'année, les accalmies ne sont plus parfaites.

En 1937, au début de février, apparaît une crise plus violente que les précédentes. La malade souffre alors la nuit, vers minuit, et cela jusqu'au matin.

Dès le début de cette crise, l'appétit a disparu, la malade est très fatiguée.

C'est dans ces conditions qu'elle se présente à la consultation du service du professeur Dupérié, au 15^e jour de sa crise où le diagnostic d'ulcère est porté de façon ferme et d'ailleurs confirmé par l'examen radiologique qui, pratiqué le 22 février 1937, donne les résultats suivants :

Remplissage normal. Présence de liquide de stase.

Estomac allongé, atone au début de l'examen, ne semblant pas présenter d'altérations de ses courbures et de ses formes. Evacuation dans les délais normaux.

Déformation presque constante du bulbe duodénal.

Traitement. — On commence le 23 février 1937 une série d'injections d'histamine et l'on prescrit à la malade un traitement bismuthique.

Lors de la première piqûre, pratiquée avant le début de tout traitement bismuthique, la malade éprouve 1 /4 d'heure après l'injection une céphalée violente accentuée surtout à la nuque. Cet état dure une heure environ et n'empêche pas la malade de vaquer à ses occupations. A partir de ce moment, la malade ne souffre plus du tout de l'estomac. Après 8 jours, elle cesse toute prise de bismuth et suit un régime alimentaire très large.

Le 13 mars 1937, on soumet la malade à un deuxième examen radiologique (Dr Lachapèle). Le compte rendu radiographique porte : un nouvel examen montre que la déformation du bulbe duodénal est pratiquement constante. Par ailleurs, le cadre duodénal est normal.

On pratique une deuxième série d'histamine du 13 mars au 22 mars et une troisième série du 13 avril au 21 avril.

La malade se sent alors (fin avril) fatiguée pendant une dizaine de jours.

On pratique une quatrième série, celle-ci de 20 piqûres, du 25 mai au 16 juin.

Après chaque piqûre de cette série, la malade éprouve un léger malaise, état qui dure 1 /2 heure environ.

Le 24 janvier 1938, nous revoyons la malade, et nous notons : très bon état général. La malade n'a jamais plus souffert de l'estomac depuis le début du traitement. Sa tension artérielle est de 15 1/2-7 1/2, indice : 1 1/2. La malade se plaint de céphalées qu'elle présentait avant tout traitement et que celui-ci ne semble pas avoir modifié.

Observation 10.

Mme B..., 41 ans, a commencé à souffrir de l'estomac il y a 4 ans. Elle eut alors une période douloureuse de 2 mois, assez intense.

Depuis lors, deux autres périodes douloureuses mais moins fortes et moins longues survenant au printemps : trois semaines de malaises post-prandiaux.

Dans l'intervalle des crises, santé parfaite.

Nouvelle période douloureuse depuis un mois et demi.

Appétit conservé, ni nausées ni vomissements, éructations nombreuses. Selles toujours régulières. Amaigrissement au cours de chaque période douloureuse. La malade se restreint de manger. Elle reprend du poids par la suite.

Examen. — Praticqué le 25 mars 1937, celui-ci est négatif.

Examen radiologique. — Malade debout : estomac allongé, paresseux, évacuation pylorique minime. Douleur bulbaire nette et élective.

Malade couchée : on ne réveille aucune sensibilité à la pression, le bulbe est plutôt sous-costal.

En résumé, ulcère duodénal très probable, radiographies non concluantes.

Traitement. — La malade reçoit dès le début d'avril une injection sous-cutanée de 1/10 de milligr. d'histamine 3 fois par semaine. Disparition rapide et complète des douleurs. On note un amaigrissement assez sensible au début du traitement mais par la suite, reprise du poids et de l'état général. Cet état se maintient à la date du 6 décembre 1937. Aucune douleur post-prandiale à la condition toutefois que le régime soit suivi strictement (Dr. Loubic).

Observation II.

Mme L..., 28 ans, a des antécédents digestifs anciens. Déjà, petite fille, elle avait des vomissements alimentaires de temps en temps, sans relation avec les règles qui elles-mêmes étaient régulières et très douloureuses. Tendance à la diarrhée surtout pendant les règles.

Au début de son mariage elle présente un état infectieux indéterminé.

Deux ans après : parathyphoïde avec rechute et épanchement pleurétique.

Par la suite elle est enceinte; elle a des vomissements pendant sa grossesse, durant 2 à 3 mois.

En décembre 1934, elle est prise de vomissements fréquents post-prandiaux, plusieurs fois par semaine (ces vomissements soulagent la malade si elle souffre avant qu'ils ne se produisent).

Cet état dure 1 mois.

Accalmie de 2 ans; de temps en temps apparaît une douleur brusque et fugace sous le sein droit.

Depuis janvier 1937, tous les jours : nausées après les repas, ballonnement, somnolence. Le décubitus dorsal calme la malade.

Les nuits sont parfaites.

Selles régulières.

Depuis quelques mois, la malade a des migraines, quelques palpitations. Pas de battements épigastriques.

Signalons enfin que sa grand-mère et sa mère souffraient de l'estomac et vomissaient fréquemment.

L'examen de la malade pratiqué le 25 mars 1937 révèle la présence d'un point de Marc Burney; un Murphy (malade assise) léger; quelques battements aortiques. Hypotension.

Examen radiologique. — Ulcus duodénal, surtout visible en position debout.

Traitement. — La malade reçoit une injection de 1/10 de chlorhydrate d'histamine 3 fois par semaine; en tout 20 injections. Dès la 3^e, 4^e piqûres, disparition complète des douleurs. Amaigrissement puis reprise de son poids antérieur.

Le 6 décembre 1937, nous notons : Etat général excellent avec disparition complète des migraines et palpitations qu'accusait autrefois la malade. Augmentation de poids de 5 kilos. La malade n'a plus souffert de l'estomac depuis le début du traitement (communiqué par le Dr Loubic).

Observation 12.

Mme L..., 29 ans, souffre de l'estomac depuis 7 ans par périodes douloureuses de 8 jours à 3 semaines. Depuis un an environ les crises se rapprochent apparaissant tous les deux ou trois mois.

Celles-ci sont caractérisées par des douleurs à type de rongements au creux épigastrique; douleurs au début transfixiantes se propageant vers l'épaule, la propagation actuelle se fait vers le milieu du dos. Au bout de trois quarts d'heure la douleur prend une propagation descendante.

La malade bien portante le matin ne commence à souffrir qu'après le repas de midi — parfois aussitôt après celui-ci.

La douleur persiste trois-quarts d'heure et s'atténue progressivement : surviennent alors quelques vomissements aqueux, parfois bilieux.

La malade peut manger aussitôt après.

Le soir, elle souffre à nouveau de l'estomac si elle ne se couche pas dès son repas terminé. Pituïte vers minuit, une heure du matin qui réveille la malade. Elle se rendort aussitôt.

Nous notons parfois un jour de manque, en période de crise.

Intolérance pour crudités, confitures, sauces, conserves, graisse, fritures, charcuterie.

Fatigue assez grande parfois.

Teint et conjonctives jaunes par moments, particulièrement pendant les périodes de chaleur. Etat nauséux, pituïte tardive post-prandiale, vomissements alimentaires à ces mêmes périodes. Cet état dure deux à trois jours. Il est déclenché parfois par une erreur alimentaire (crème de lait la dernière fois), par une émotion ou par un voyage assez long.

Somnolence après les repas, quelques palpitations.

Selles toujours régulières mais pâteuses ; ni migraine, ni céphalée.

Fatigue générale.

Vomissements bilieux et alimentaires au cours d'une grossesse il y a 5 ans.

Examen. — Le 24 avril 1937, on note des battements épigastriques, un Murphy positif en décubitus latéral droit.

Examen radiologique. — On note :

1° Une ptose atone de la vésicule ;

2° Une ptose gastrique avec retard considérable de l'évacuation (plus de 8 heures) sans sténose, et une dislocation pyloro-antrale.

3° Un ulcus duodénal du sommet du bulbe, niche de face ;

4° Un cœcum ascendant spasmodique.

Traitement. — La malade est traitée par l'histamine. Vu son état complexe, on associe à ce traitement : belladone, bismuth et chologogues.

Le 11 août 1937, nous notons : disparition de toute poussée à type

ulcéreux depuis le lendemain du traitement. La malade n'a pris ni bismuth ni belladone depuis. Piqûres très « énervantes » sur le moment.

Persistance de quelques vomissements (pituites).

La malade reste fatiguée.

Le 30 novembre 1937 : état parfait ; la malade reprend du poids.

Le 22 février 1938 : très bon état.

Observation 13.

Mme L..., 59 ans, est en bon état de santé jusqu'en décembre 1935. A partir de ce moment, elle commence à éprouver des tiraillements d'estomac « comme quand on a très faim » dit-elle. De peu de durée les premiers jours, ils sont rapidement continus pendant la journée. La prise d'aliments ne calme pas la malade. Seul la calme, immédiatement et quelque soit le moment, le décubitus dorsal. Aussi, ne souffre-t-elle pas la nuit. Mais la douleur reprend dès qu'elle se lève : elle a alors une impression de malaise intense qui dure quelques minutes ; la prise de lait la fait disparaître.

Mais les tiraillements apparaissent alors et vont persister jusqu'au coucher de la malade. D'intensité moyenne dès leur apparition, ils gardent ce même caractère jusqu'à leur disparition.

A midi, elle a bon appétit. Dès la prise de quelques bouchées elle a parfois une sensation de plénitude gastrique. Ni nausées, ni vomissements.

Parfois sensation de battements épigastriques.

Nombreux renvois.

La malade reste ainsi durant quinze jours.

De décembre 1935 à avril 1936 elle ne souffre plus du tout.

Une nouvelle poussée apparaît vers le milieu d'avril 1936.

La douleur reprend brusquement, après un repas. Elle reprend avec les mêmes caractères que précédemment ; une asthénie importante apparaît au bout de 8 à 15 jours, s'accroissant chaque jour.

Mélaena intermittent ; état lypothymique après chaque selle noire.

Cet état dure jusqu'en juillet 1936 ; alors accalmie complète qui s'installe en un jour.

Cette accalmie dure jusqu'en janvier 1937.

Cependant l'asthénie persiste et s'accroît.

Selles mélaeniques même en période d'accalmie.

En janvier 1937, nouvelle poussée : début brutal, comme précédemment, après un repas ordinaire. La douleur reprend ses mêmes caractères.

Mélaena fréquent ; syncopes à plusieurs reprises après la selle.

Constipation de 3 à 6 jours, de type spasmodique.

Mais, vers la fin de janvier, la malade calmée jusqu'alors par décubitus dorsal se met à souffrir une partie de la nuit.

Elle est, dès lors, dans un état d'asthénie très prononcé, ne pouvant se tenir debout. L'appétit a complètement disparu ; la malade a perdu le goût des aliments. Au dernier jour de ce mois apparaît une hématomatose importante, trois fois renouvelée, accompagnée de syncopes. Dès le lendemain elle ne souffre plus.

Une série de radiographies pratiquée dix jours après, en décubitus dorsal — la malade ne pouvant se tenir debout — ne révèle aucune lésion.

Une nouvelle série est pratiquée dix jours après la première : plusieurs clichés révèlent une légère déformation du duodénum ; une petite saillie en dedans de la pointe est visible sur plusieurs d'entre eux.

Tubage : pas d'acide chlorhydrique libre ; pas d'acide de fermentation ; réaction de Kastle Meyer positive.

Fin février, l'état s'améliore ; l'asthénie est moins grande.

On commence alors une série de Laristine. La malade reçoit 60 injections en trois mois.

Jusqu'à fin mai, assez bon état. De nouveaux tiraillements apparaissent alors — moins intenses que précédemment, ne durant que deux à trois heures — la malade est à nouveau calmée par le décubitus dorsal.

Un état nauséux durant une demi-heure à trois-quarts d'heure apparaît vers la fin de l'après-midi.

La malade reste dans cet état pendant 8 jours.

Nouvelle accalmie de 8 jours, mais accalmie toute relative : malaises légers mais continus.

Début de juin, nouvelle poussée avec les mêmes caractères que la précédente. A nouveau, asthénie importante. Tension artérielle : 15 1/2-9. Indice : 3.

Au deuxième jour de la poussée, nous commençons des injections d'histamine. Dès la première piqûre la malade se sent mieux, à la deuxième elle ne ressent plus aucun malaise. L'état asthénique disparaît, aussi, rapidement.

Le 5 juillet 1937, nous revoyons cette malade. Bon état général. Elle dit ne ressentir que quelques langueurs d'estomac de très courte durée et de très faible intensité immédiatement calmées par la prise d'aliments ou de bismuth. La reprise des forces est très importante. Augmentation de poids de deux kilos en trois semaines. Tension artérielle : 17-12, Io : 7.

Le 1^{er} décembre 1937, la malade ne souffre plus du tout depuis déjà 5 mois. Augmentation de poids (un kilo en un mois).

Elle peut accomplir sans fatigue anormale un travail quotidien important.

Douleurs assez marquées, un seul jour, où elle fit un écart de régime important.

Un nouvel examen radiologique est pratiqué fin décembre 1937 (Dr Lachapèle) : Estomac ne présentant aucune lésion.

La malade est revue le 27 janvier 1938. Elle est alors en parfait état. Sa tension artérielle est de : 20-10, indice : 4 1/2.

Observation 14.

M. S..., 52 ans présente des périodes douloureuses de 15 jours à 1 mois, 2 fois par an (au printemps et en automne), périodes au cours desquelles il souffre à peu près tous les jours malgré la médication qui lui fut prescrite. Douleurs le matin de 10 heures à midi que l'alimentation calme momentanément. L'après-midi les douleurs réapparaissent vers 5 heures. Elles présentent des irradiation multiples, postérieures notamment. Ces douleurs persistent jusqu'au

repas du soir. Dans l'ensemble, les nuits sont bonnes. Vers la fin des périodes, les douleurs changent de caractère : le malade souffre alors dès l'ingestion terminée. Il éprouve une douleur sourde, une sensation de pesanteur.

Puis, disparition rapide (du jour au lendemain) de tous les troubles.

Ni nausées, ni vomissements.

Dans l'intervalle des périodes les digestions sont toujours pénibles, surtout l'été. Selles toujours régulières. Gaz assez nombreux soulageant le malade.

Pas d'amaigrissement au cours des périodes douloureuses. Il est vrai que pendant celles-ci le malade mange davantage pour calmer ses douleurs.

L'*examen clinique* pratiqué le 16 décembre 1937 est négatif.

A l'*examen radiologique* (Dr Dubarry) on note : léger liquide à jeun. Estomac plutôt hypertonique. Bulbe duodénal toujours mal dessiné — péri-bulbite probable. La région prépylorique est elle-même mal injectée.

Traitements. — On prescrit l'histamine et une potion bismuthobelladonée.

Dès le début du traitement, disparition de toute douleur.

Cet état se maintient à la date du 8 mars 1937.

Observation 15.

Mme B..., 30 ans, est envoyée par son médecin, le Dr Philippot, à la consultation du service du professeur Dupérié, en mars 1937.

La malade a commencé à souffrir de l'estomac en mars 1936. Pendant 15 jours, ses digestions furent alors difficiles, pénibles. Aussitôt après le repas de midi, la malade avait une impression de ballonnement, de lourdeur épigastrique qui persistait jusque vers 4, 5 heures de l'après-midi.

L'appétit était bon ; la malade n'avait ni éructations, ni gaz. Elle était très altérée. Constipation habituelle.

Trois à quatre mois après, réapparition des mêmes troubles :

lourdeur, ballonnement épigastrique, soif intense. La malade est traitée par le bismuth Deslaux et la sédation apparaît au bout de 8 jours.

Début d'octobre : nouvelle poussée. Traitée par la Laristine, la malade ne souffre plus vers la cinquième, sixième piqûre. Elle recommence à souffrir 15 à 20 jours après. Une deuxième série de Laristine n'améliore que très peu la malade.

Fin novembre 1936 : nouvelle poussée, les douleurs sont alors plus tardives que précédemment, apparaissant deux heures et demie à trois heures après le repas de midi et durent une heure environ. Les matinées restent bonnes. La malade aurait été quelquefois réveillée vers une heure du matin par une lourdeur analogue à celle de l'après-midi, douleur assez fugace cependant. Cette poussée dure 8 jours.

Accalmie de 8 jours.

Nouvelle poussée de 8 jours.

Dès lors, la maladie va évoluer selon ce rythme.

La malade, quoique ayant conservé un bon appétit et mangeant abondamment maigrit (perte de 12 kilos en 3 à 4 mois).

Fin février 1937, l'appétit a disparu. Les mets épicés, les viandes, les graisses sont supprimés de l'alimentation habituelle de la malade, car elle reconnaît que ces mets exagèrent ses douleurs.

Dès ce moment, la malade souffre après chaque repas, 3 à 4 heures après chacun d'eux, et cela pendant une heure environ.

Ni nausées, ni vomissements ; la constipation persiste, opiniâtre.

L'*examen* pratiqué alors révèle une langue saburrale, blanchâtre, sèche. L'abdomen est souple, dépressible. A la palpation très profonde, on révèle cependant une douleur située à 4 cm. au-dessus de l'ombilic, à gauche de la ligne médiane. Légère défense de la paroi à ce niveau. Cette douleur s'irradie dans l'angle costo-vertébral gauche.

Ni Marc Burney, ni Murphy.

On note une stase cœco-colique droite avec gargouillements.

Le foie n'est pas augmenté de volume. Son bord inférieur qui déborde de 1 cm. le rebord costal est facilement perçu et non douloureux,

La rate n'est pas perceptible.

On note quelques battements épigastriques.

L'examen de l'appareil respiratoire révèle une respiration un peu soufflée dans la région sous-claviculaire droite.

Celui de l'appareil cardio-vasculaire révèle la présence de battements aortiques visibles au creux sus-sternal. Les battements des carotides sont également visibles. La tension artérielle est de : 17-10, indice : 2, 5 au Pachon. Actuellement, aucun phénomènes subjectifs. Il y a un an, la malade aurait eu une sensation éphémère de douleurs précordiales, phénomène qui ne s'est jamais renouvelé depuis lors.

Appareil endocrinien et cutané. — Frilosité, pilosité normale, corps thyroïde non palpable.

Dans les antécédents de la malade, nous relevons une « crise de foie » il y a 5 ans accompagnée de douleurs épigastriques, sans subictère ni anorexie. La malade présente des céphalées frontales, particulièrement le soir, au moment de se coucher. La mère de cette malade était asthmatique.

L'examen radiologique pratiqué le 2 mars 1937 donne les résultats suivants :

Estomac très allongé, biloculaire par élongation avec péristaltisme très lent.

Sur quelques films pris en décubitus ventral, on observe une dépression de la petite courbure du bulbe. Pas d'image directe d'ulcère duodénal. Cholécystographie : Vésicule biliaire non visible.

Lavement opaque : transit colique normal. Atonie légère du côlon droit. Topographie normale.

Traitement. — Au début de mars 1937, la malade hospitalisée reçoit une première série de 10 injections quotidiennes d'histamine; une deuxième série 10 jours après la fin de la première. La malade se sent mieux dès la 2^e, 3^e piqûre. L'amélioration progresse chaque jours, et à la fin de la deuxième série, la malade ne souffre plus. Notons que la piqûre s'accompagne de vaso-dilatation céphalique. La malade ne reçoit, au cours du traitement hospitalier, ni bismuth, ni belladone. Ce n'est qu'à sa sortie de l'hôpital — moment où elle ne souffre plus du tout — que la malade est mise à un régime ali-

mentaire et à un traitement bismuthique et belladonné. Elle suit ce traitement pendant 15 jours et par la suite re suit que le régime. La malade revient à la consultation le 15 juillet 1937. Les douleurs gastriques n'ont pas reparu. Cependant, de temps en temps, et de façon fugace apparaît un point douloureux dans l'hypochondre gauche.

Ce n'est point cela qui motive la venue de la malade à la consultation; mais des troubles cardiaques apparus depuis peu. Vers la fin du mois de mai, elle ressentit des palpitations douloureuses accompagnées de douleurs précordiales et d'étouffements. Cette crise dura deux à trois heures.

Ce fait ne s'est pas reproduit, mais depuis elle éprouve de façon assez constante des sensations de constriction thoraciques, de gêne, d'angoisse. Elle n'a plus eu de palpitations.

Elle se plaint également de céphalées.

On prend immédiatement la tension artérielle. Celle-ci est alors de 21-11, indice : 2. Le cœur bat avec un certain éréthisme. Il est de volume normal. Aucun souffle orificiel.

Le pouls est rapide : 100 pulsations à la minute.

On sent battre l'aorte au niveau de la fourchette sternale.

L'examen des bases pulmonaires est négatif.

Le foie est normal. Cholestérol : 2 gr. 05 (3 mars 1937).

On ne perçoit pas le corps thyroïde. Le métabolisme basal établi le 20 juillet 1937 est de : 41,8. Il présente donc un pourcentage en plus du chiffre normal de : 13,3.

Nous revoyons cette malade le 28 janvier 1938. Elle n'a plus présenté de périodes ulcéreuses depuis le début du traitement histaminique. Elle n'a présentée qu'une seule journée de douleurs après un écart de régime important.

L'effort prolongé est capable de réveiller quelques douleurs. La malade présente alors un point douloureux épigastrique qu'elle compare au point de côté qu'éprouve une personne qui vient de courir. Cet état s'est manifesté deux à trois fois depuis son départ de l'hôpital. Il a duré chaque fois une demi-journée.

L'examen abdominal est négatif.

Les phénomènes subjectifs d'origine cardiaque n'apparaissent

plus depuis 4 mois que tous les 8 jours environ. Ils consistent principalement en une sensation de constriction thoracique. Ils durent 2 à 3 heures.

La malade n'en a pas éprouvé depuis un mois.

On ne voit battre ni l'aorte ni les carotides.

A l'auscultation, aucune indication pathologique.

Le pouls est à 70, tendu mais dépressible.

La tension artérielle est de 23 1/2-8, indice : 6 1/2 au Pachon.

Le corps thyroïde paraît être de volume normal.

Par trois fois, depuis le début du traitement, la malade a présenté une céphalée durant toute la journée.

Les troubles observés chez cette malade nous incitent à rechercher son azotémie, sa constante d'Ambard. Azotémie : 0 gr. 30. C^{te} : 0. 065. Pas d'albumine.

Observation 16.

M. L..., est un homme de 53 ans qui n'avait jamais souffert de l'estomac jusqu'en juillet 1937.

Habituellement constipé, il était cependant sujet à la diarrhée au moindre écart de régime.

Fin juillet 1937 est apparue pour la première fois une crise de vomissements.

Il se rétablit à peu près de ce premier accident, lorsque survient deux mois après la première, une deuxième crise de vomissements. Il vomit alors, sans arrêt, des aliments absorbés 2 ou 3 jours auparavant.

Traité à ce moment-là par la belladone, il est amélioré quant à la sténose.

Nous examinons ce malade 8 jours après le début de cette deuxième crise : c'est un homme très amaigri, au teint jaune sale, accusant une soif insatiable — soif de déshydraté. Il éprouve un malaise épigastrique constant, sans douleurs. Il est actuellement plutôt constipé ; il est porteur d'hémorroïdes qui ont souvent saigné. C'est un homme sobre.

L'examen ne révèle ni masse épigastrique, ni Troisier.

Le foie est normal.

La rate n'est pas percutable.

On note un clapotis gastrique considérable, pas de péristaltisme.

Le pouls est rapide.

L'examen radiologique (Dr Dubarry) est pratiqué le 13 septembre 1937. Il donne les résultats suivants : niveau liquidien gastrique de 12 cm. environ (on fait un lavage d'estomac avec 6 litres d'eau de Vichy).

Repas baryté : Estomac hyposystolique — petit ulcus du bulbe, à peine perméable.

Après 8 h. $1/2$ les $2/3$ de la bouillie sont dans l'estomac, le reste, dans le côlon.

Traitement. — Lavement glucosé à la Murphy. Génatropine : 2 à 3 ampoules par jour. Histamine : 1 ampoule par jour.

Nous revoyons ce malade 9 jours plus tard, le 22 septembre : il n'a plus vomi dès la mise en œuvre du traitement.

L'amélioration clinique est nette : plus de clapotis. Un examen radioscopique pratiqué alors montre qu'il persiste une stase gastrique assez importante, mais l'estomac n'a plus l'aspect en calotte renversée. On ne note pas de passage pylorique, en station debout ; on en remarque, le malade étant en décubitus. Le pylore est visible ; le bulbe, par instant. Il est triangulaire, non douloureux au palper. Peut-être, spasme du genu superius.

Le traitement précédemment indiqué est maintenu. On réduit à une le nombre d'ampoules de génatropine à injecter. On prescrit une potion au bismuth. Le régime est élargi.

Le 1^{er} octobre 1937, le malade se sent mieux.

L'examen montre qu'il persiste du clapotis. En *scopie* : pas de niveau liquidien visible.

On fait prendre de la bouillie barytée au malade. Celle-ci tombe en neige et dessine, en fin d'absorption, une calotte occupant la fosse iliaque gauche.

On note quelques contractions tout à fait inefficaces.

Pas d'évacuation spontanée ni provoquée en position debout. En décubitus ventral, l'évacuation est assez bonne.

Le bulbe est visible, triangulaire.

Le 29 novembre 1937, le malade a reçu 50 injections d'histamine depuis le début du traitement.

Augmentation de poids de 3 kg. 1/2 depuis cette date.

Son alimentation est quasi-normale.

Le clapotis persiste, important, 3 heures après le repas. On continue le traitement par histamine-génatropine (histamine 10 jours sur 40).

L'amélioration progresse chaque jour. Au début de 1938 le malade se sent parfaitement bien. Cet état persiste en mars 1938.

Observation 17.

Mlle B..., est une jeune fille de 18 ans qui, depuis son plus jeune âge, a présenté des troubles digestifs. Nourrisson, c'était une vomisseuse habituelle, ayant des diarrhées vertes quel que fût le lait employé. Plus tard, elle vomit environ une fois par mois. Ses selles devinrent normales.

Depuis l'âge de 11 ans, la malade souffre de l'estomac de façon périodique — périodes douloureuses de 15 jours à un mois, apparaissant en mars et en octobre. Au cours de ces périodes, les troubles digestifs sont quotidiens. Ils consistent à une sensation de pesanteur, de brûlures apparaissant le matin après le petit déjeuner — durant une demi-heure — l'après-midi vers 5 heures jusqu'à 7 heures environ. La nuit, la malade ne souffre plus. L'appétit est conservé. Elle ne vomit pas. Pas de constipation. La maladie évolue ainsi jusqu'en 1937.

En novembre 1937, le tableau clinique se modifie. La malade présente alors après le repas de midi et du soir de petits vomissements fréquents commençant quand la malade n'a pas encore fini de manger. Ces vomissements ne s'accompagnent pas de douleurs. Ils persistent jusque vers 5 heures du soir. Lorsqu'elle vomit moins, la malade souffre : elle ressent alors vers 5, 6 heures des brûlures, ou une pesanteur épigastrique.

Au cours de cette période, elle ne souffre pas le matin, mais elle a certains jours, étant à jeun, quelques vomissements acides.

Elle est très assoiffée.

Elle mange beaucoup et très vite.

Ni céphalées, ni aucune autre douleur.

Ni palpitations, ni battements épigastriques.

Elle est examinée le 20 décembre 1937.

L'examen est entièrement négatif.

Examen radiologique (Dr Dubarry). — Le bulbe duodénal, dans toutes les positions, apparaît irrégulier et mal rempli. Il est sensible à la pression.

Les divers clichés le montrent toujours irrégulier, mais sur aucun on ne voit cependant d'image typique, certaine, de niche ulcéreuse.

Le reste du cadre duodénal n'a aucune indication pathologique.

Traitement. — On prescrit un régime et on donne une potion bismutho-belladonnée. On commence une série de piqûres d'histamine. Dès la deuxième piqûre, la malade ne vomit plus et ne souffre plus.

Une deuxième série est pratiquée 10 jours après la première. La malade est revue le 26 janvier 1938. Elle n'a plus souffert ni vomi depuis le début du traitement.

Fin février 1938 la malade est en parfait état.

Observation 18.

M. B..., 50 ans. Ce malade souffre depuis 15 ans par périodes de 8 à 15 jours avec répit complet de 2 mois environ puis soudure progressive des périodes.

Il souffre à peu près constamment depuis un an et demi. Il mange de bon appétit. Vers 5 heures du soir apparaît une douleur épigastrique, transfixiante, qui dure jusqu'au repas du soir.

La nuit, il souffre vers une heure du matin et de façon plus intense que le jour, le décubitus dorsal exagérant ses douleurs.

De temps en temps apparaît une grande crise nocturne, avec battements épigastriques. Le malade n'a jamais vomi. Ses selles sont régulières. Il n'a jamais eu de méلœna.

L'examen pratiqué le 28 décembre 1937 est négatif. La tension artérielle est de 15-8.

L'examen radiologique montre un estomac hypertonique mais peu contractile. Debout, l'évacuation pylorique est minime; couché, celle-ci est peu marquée.

Le pylore paraît irrégulier. Pas d'image ulcéreuse. Sur les radiographies, on ne peut voir le bulbe duodénal soupçonné ulcéreux.

Traitement. — On associe à un traitement histaminique un traitement bismuthique et belladonné.

Le malade nous écrit le 12 janvier 1938, nous assurant que depuis le début du traitement il n'a jamais souffert : « il y a bien longtemps que je ne m'étais trouvé aussi bon estomac ».

Fin janvier nous prenons de ses nouvelles et lui demandons certaines précisions. Nous ne pouvons mieux faire que de reproduire ici sa réponse du 29 janvier. « Aussitôt après ma visite au docteur Dubarry, j'ai commencé le traitement indiqué. Je puis dire que dès le premier jour mon état s'est modifié, ma digestion qui était très pénible est devenue normale et mes crampes d'estomac ont totalement disparu, bien que je ne m'en tienne pas strictement au régime recommandé. Depuis le 29 décembre, l'amélioration est totale et se maintient.

Avant le traitement, j'éprouvais plutôt une fatigue générale que je ne ressens plus, mais cela provient de mes digestions normales. Pas d'état nerveux ni de maux de tête.

Les autres traitements suivis auparavant se bornaient à peu de chose. J'ai essayé en vain de l'homéopathie; une autre fois, en vain, également des paquets à base de bismuth, mais sans grand succès, tout au moins durables. Mon grand remède était le bicarbonate de soude qui ne me procurait qu'un mieux passager. Cette amélioration durera-t-elle? Je l'espère. En tout cas, c'est merveilleux d'arriver à un résultat aussi net. »

Observation 19.

Mme B..., a commencé à souffrir de l'estomac à partir de l'âge de 18 ans.

Elle souffrit alors à plusieurs reprises, pendant 48 heures consécu-

tives, au moment des fortes chaleurs. Il en fut de même pendant les 15 années qui suivirent.

Chacune de ces périodes annuelles étaient caractérisées par une sensation de crampes épigastriques que rien ne calmait. La malade était anorexique, vomissait, avait de la diarrhée, éprouvait une fatigue intense.

En 1936, la maladie change de caractère.

En effet, au printemps de 1937, la malade ressent subitement, 3 heures après le repas de midi, une sensation de pesanteur épigastrique qui n'est que très peu atténuée par le repas du soir et qui persiste toute la nuit. La nuit, et le matin au réveil, la malade a des renvois acides surtout lorsque, au cours de la journée précédente, elle a accompli des travaux pénibles. Elle garde un bon appétit.

Ce nouvel état dure 15 à 20 jours.

Puis, accalmie de 1 mois.

Nouvelle période douloureuse au début de l'été, avec les mêmes caractères que la précédente. Il s'y surajoute cependant certains troubles nerveux : maux de tête très fréquents, état vertigineux, grande fatigue.

Cet état persiste en décembre 1937. Les troubles nerveux se sont même accentués; ils inquiètent fortement la malade et c'est ce pourquoi elle se présente, à cette date, à la visite du service du professeur Dupérié.

L'*examen* révèle l'existence d'un point douloureux épigastrique que la malade dit ressentir spontanément. De par l'histoire clinique on pose le diagnostic d'ulcère gastrique, diagnostic qui est d'ailleurs confirmé par l'*examen radiologique* (Dr Lachapèle), pratiqué le 4 décembre 1937 et dont le compte rendu est le suivant :

« Légère quantité de liquide de stase. Dilatation de la grosse tubérosité. Sur l'un des films, en station verticale, on trouve une rectitude de la petite courbure, surmontée d'une *petite niche* en plateau. Il serait bon de faire un examen ultérieur pour en confirmer la nature.

« Le bulbe paraît normal.

« Un nouvel examen radiologique (Dr Lachapèle) est pratiqué 8 jours après celui-ci, soit le 11 décembre 1937. Ce dernier « montre

sur les clichés verticaux, en incidence oblique, l'existence d'une petite niche à l'union du tiers supérieur et du tiers moyen de la petite courbure. Cette niche est invisible dans l'incidence antérieure. Il y a lieu de croire qu'elle a intéressé le versant postérieur de la petite courbure *x*.

Traitement. — Disons tout d'abord que la malade avait suivi, en octobre, un régime alimentaire et un traitement bromuré et belladonné. Celui-ci ne l'avait améliorée que très imparfaitement.

Ce n'est que 20 jours après qu'elle eut cessé tout traitement, à partir du 20 décembre que nous commençons chez cette malade une série de 10 injections d'histomine. Nous n'associons à ce traitement aucun autre moyen thérapeutique.

Dès la première piqûre l'état de la malade s'améliore. A la quatrième, elle ne souffre plus du tout.

Notons que 10 à 15 minutes après chaque piqûre la malade accuse une lassitude légère, une tendance au sommeil.

Nous revoyons la malade le 3 février 1938 : Elle n'a plus du tout souffert de l'estomac depuis le début du traitement, si ce n'est quelques heures, et de façon très atténuée, un jour où elle fit un écart de régime important.

Elle n'a plus, depuis lors, les vertiges et céphalées qu'elle avait très souvent avant le traitement.

Elle nous dit, en outre, que, bien que régulièrement réglée autrefois, ses règles étaient peu abondantes et douloureuses. Elles sont, depuis le traitement, de quantité normale et indolores.

Observation 20.

M. J..., 49 ans. Le 20 septembre 1937 nous sommes appelé auprès de ce malade pour une crise ulcéreuse ayant débuté au début du mois, crise apparue après la 2^e piqûre d'une série de Laristine (2 séries par an, traité ainsi depuis 1 an 1/2).

Nous apprenons que ce malade a commencé à souffrir de l'estomac en 1916-1917, époque à laquelle il eut une période de brûlures.

En 1922, au Maroc, il fut considéré comme hyperchlorhydrique. Il se mit, dès lors, à souffrir par périodes.

Dès novembre 1925 les périodes deviennent plus violentes et plus fréquentes : 3 à 4 mois de douleurs pour 1 à 2 mois d'accalmie, d'accalmie totale.

En 1935, le professeur Drouet de Nancy, puis un radiologiste de Metz, le Dr Gérard posent le diagnostic d'ulcus pylorique. Les conclusions de l'examen radiologique (Dr Gérard) du 5 novembre 1935 sont formelles : ulcère pyloro-duodénal avec spasme surajouté.

Le professeur Drouet traite alors le malade par des extraits de post-hypophyse. Plusieurs séries sont pratiquées. Les résultats sont médiocres. Vers la fin d'une série, reprise d'une poussée.

Le malade nous dit avoir présenté plusieurs hématomèses. La dernière a été vue par le Dr Loubat qui conseilla une intervention.

Nous prescrivons un traitement à la surparine, en injections.

Le 19 novembre 1937, nous revoyons ce malade. Il continue à souffrir.

L'examen abdominal est négatif.

Nous notons la présence d'hémorroïdes internes dont la réduction est très douloureuse.

Nous prescrivons alors un traitement à l'histamine alterné avec la surparine, une potion à base de bismuth.

Le 7 décembre 1937, le malade est examiné radiologiquement à l'hôpital militaire R. Picqué de Bordeaux. Le compte rendu de cet examen est le suivant : estomac à jeun, pas de liquide résiduel. Au remplissage, au moment de l'examen, formation d'une image gastrique abaissée, à bas-fond étalé, coudé en L1 et descendant à 4 travers de doigt au-dessous de la ligne bisiliaque. Mobilité, contraction, évacuation normales. Grande et petite courbures sans indication pathologique. A noter cependant une diminution légère de la petite courbure. Point douloureux solaire. Traversée duodénale nettement postérieure, floue, sans indication spéciale. Au cours de l'examen, on note des phases d'accélération. Périduodénite.

Le 23 de ce même mois, nous revoyons le malade. Il nous dit n'avoir plus souffert de l'estomac depuis le dernier traitement prescrit.

La surparine est mal supportée, localement.

Le malade a élargi son régime.

Nous continuons le traitement à l'histamine et associons à celui-ci bismuth et belladone.

Le 18 janvier 1938, les résultats acquis persistent. Le malade nous apprend que le jour de la 5^e piqûre (2^e série) d'histamine, il a ressenti quelques douleurs de 17 h. 30 à 19 h.; ainsi que le lendemain, mais douleurs très atténuées.

Le 17 de ce mois, vers 17 heures, douleurs également très atténuées et de courte durée.

Le 3 février 1938 nous notons : malade en très bon état. Il nous dit avoir été amené à faire un écart de régime important, il y a quelques jours, et n'avoir pas du tout souffert cependant; fait important car le malade était antérieurement très sensible au moindre écart de régime.

Observation 21.

M. R..., 47 ans, est un agent de ville bordelais qui a commencé à souffrir de l'estomac en 1935.

Jusqu'alors en bonne santé, il ressentit brusquement, au cours de l'été de 1935, après avoir pris un verre de bière, des crampes et des brûlures peu intenses.

Pendant les 15 jours qui suivirent, chaque jour, et 1 à 2 heures après chaque repas, il présenta les mêmes phénomènes. Il souffrait ainsi une heure durant. Il était légèrement jaune. Son médecin consulté au début de ces accidents pense à une histoire hépatique et prescrit des extraits biliaires. Le malade continue cependant à souffrir. Après 15 jours, son état s'améliore progressivement.

Il ne revient pas cependant à un état absolument normal. De temps en temps (2 fois par semaine environ), il présente quelques crampes, quelques brûlures 1 à 2 heures après les repas.

En été de 1936 une 2^e période douloureuse apparaît : début brusque, les douleurs sont beaucoup plus intenses que précédemment : brûlures, crampes très marquées, renvois acides. Moment d'apparition et durée de ces douleurs, comme précédemment. Il souffre cependant, au cours de cette période, le matin, à son réveil. A nouveau, le malade est jaune.

Au 8^e jour de cette crise il consulte le D^r Courriades.

Une radiographie est pratiquée (Prof. Réchou) : Il n'y a pas d'image ulcéreuse. Le malade est à nouveau traité comme un hépatique (extraits biliaires). Il n'est nullement amélioré par ce traitement, et il continue à souffrir pendant 2 mois.

Puis, atténuation très lente des douleurs, et état d'accalmie relative (comme précédemment) malgré le régime suivi.

Au début de 1937, 3^e période douloureuse; période qui dure 3 semaines. Elle a les mêmes caractères que la précédente.

Nouvelle accalmie relative.

En octobre 1937, 4^e période douloureuse : les douleurs deviennent plus violentes encore que lors des périodes précédentes. Leur durée est sensiblement augmentée : 3 à 4 heures. Au cours de cette crise les nuits sont mauvaises. Le malade devient légèrement asthénique. Son teint est jaune.

Au 15^e jour de cette crise le malade consulte à l'hôpital Saint-André le docteur Dubarry qui pose le diagnostic d'ulcère, lequel est confirmé par la radiographie (Prof. Réchou).

Traitement. — Belladone, bismuth, histamine. Dès la 3^e, 4^e piqûre d'histamine le malade se sent mieux : les brûlures se sont très sensiblement atténuées.

Après 1 mois, le malade revient à l'état dans lequel il se trouvait lorsqu'il était en état d'accalmie incomplète.

Dès le mois de décembre 1937, il se considère comme étant en état d'accalmie complète. Cependant, tous les 10 jours environ, il ressent une sensation légère de crampes épigastriques, cela pendant 1 heure environ. Il reste sensible au régime alimentaire. Reprise de poids : 2 kg. en 4 mois. Disparition à peu près totale de l'asthénie; teint normal. Tension artérielle : 15 1/2-7 1/2, indice : 3; au Pâchon (9 mars 1938).

Observation 22.

Mme M..., 55 ans présente depuis une quinzaine d'années, aux changements de saisons, des périodes de 8 à 15 jours au cours des-

quelles ses digestions sont pénibles, douloureuses. La dernière de ces périodes date de 3 ans. Elle dura 3 semaines environ.

Chacune de ces périodes fut ainsi caractérisée : au réveil, quelques éructations. Dès la fin du repas de midi, pesanteurs, et éructations qui soulagent momentanément la malade. Cet état dure jusqu'au repas suivant, au cours duquel elle ne souffre plus, mais la sensation de pesanteur réapparaît après celui-ci. La malade n'a jamais été réveillée la nuit par des douleurs. Elle est constipée, au cours de ces périodes. Entre les périodes douloureuses, sa santé digestive fut jusqu'en décembre 1937 parfaite. La malade souffrait cependant durant une journée si elle mangeait un fruit cru.

La période actuelle a débuté en décembre 1937. Elle persiste en février 1938, sans modification. La malade note alors un amaigrissement de 6 kilos. Son appétit est bon mais elle a réduit son alimentation. Elle est asthénique et présente des éblouissements.

L'examen du 10 février 1938 révèle la présence d'une masse dont on ne peut déterminer l'origine, dans la région épigastrique, vers la gauche.

Les conjonctives sont légèrement jaunes. La tension artérielle est de 14-7 (au Pachon).

A l'examen radiologique (Dr Dubarry) on note : Estomac plutôt hypertonique, intolérant aux gaz, gastrite antrale, bonne évacuation. Bulbe toujours mal rempli, flou, avec présence sur la série duodénale d'une tache persistante seule visible.

Traitement. — On prescrit un traitement histaminique, sans adjonction d'aucun autre moyen thérapeutique. Régime large.

Soulagement dès la 2^e, 3^e piqûre.

Le 3 mars 1938 l'amélioration est très importante. Il persiste encore cependant un peu de pesanteur après certains repas. Il est vrai que cette malade mangeant au restaurant ne peut suivre que très imparfaitement le régime alimentaire prescrit. On note encore quelques éructations qui soulagent la malade. Les selles sont maintenant normales. Reprise de poids : 800 gr. en 12 jours.

L'asthénie est moins grande. Disparition des éblouissements. Tension artérielle : 12 1/2-7.

Observation 23.

Cette observation est notre propre observation. Nous avons pu la retracer, grâce, en grande partie, aux courbes objectivant les moments douloureux de la journée, courbes que nous avons inscrites quotidiennement au cours de chacun des traitements successivement appliqués tendant à modifier l'état digestif.

Les premiers troubles digestifs apparaissent à l'âge de 20 ans, en 1931. En janvier de cette année : douleurs gastriques peu intenses, apparaissant 1 heure après chaque repas, durant 2 à 3 heures, avec point vertébral (exactement situé dans la projection radiologique du bulbe duodénal), atteinte assez marquée de l'état général. Légère céphalée au cours de la digestion.

Une amélioration apparaît après 15 jours. L'état général se relève rapidement.

Bon état pendant 1 mois environ.

Fin février de cette même année apparaissent des crises de rhinite spasmodique, diagnostic porté par le Dr Retrouvey. Ces crises surviennent tous les 10 jours. Elles ont une durée de 5 à 6 jours. Elles apparaissent dès le matin au réveil, durent 1/4 d'heure environ; réapparaissent après le repas de midi et durent, atténuées, 1 à 2 heures.

Après 2 mois, elles deviennent presque quotidiennes. Une légère céphalée accompagne chaque crise. Elle est plus accentuée l'après-midi et dure jusque vers 5 heures.

Lorsque ces crises n'apparaissent pas, la digestion est lente, pénible.

Au cours de l'année, 1 à 3 fois des douleurs à type de brûlures apparaissent la nuit et sont suivies de vomissements très acides; léger malaise le lendemain.

L'état général est relativement bon jusqu'en juin. Ils'altère assez rapidement alors. Le professeur Delmas-Marsalet consulté, conseille un repos complet de 1 mois et un traitement à Cauterets.

Au cours de la cure cauterésienne : crise thermale, puis, atténuation progressive (en 1 mois) et presque complète des accidents pa-

roxystiques. La crise du réveil persiste, cependant, quoique très atténuée.

Cinq mois après, en 1932, des douleurs gastriques apparaissent et deviennent rapidement aiguës et continues, sans paroxysme vrai. C'est une sensation de pesanteur, de crampes accompagnée d'asthénie prononcée, de céphalée presque constante et d'un point vertébral.

Puis, 2 mois après, douleurs à type de crampes dans les masses musculaires des jambes, exagérées par la pression; réflexes rotuliens et achilléens vifs. L'appétit est diminué, la langue sale, la constipation opiniâtre.

Battements épigastriques violents.

Cet état dure 5 mois environ. Il persiste alors, mais atténué, pendant 3 mois.

En 1933, l'état digestif est toujours mauvais : au réveil, et chaque matin, la langue est sale, sensation de crampes, très fréquemment de brûlures que calme la prise d'aliments. La douleur réapparaît 1 à 2 heures après et dure jusqu'au repas, lequel fait disparaître la sensation de brûlures. Mais la digestion est lente, pénible; elle s'accompagne de céphalées, de douleurs diverses dans la région dorsale et les membres inférieurs, d'asthénie. Vers 18 heures un mieux-être apparaît. Le soir, les troubles digestifs sont très atténués.

Notons, en mars, une accalmie complète de 8 jours.

Début de 1934, même état : petits vomissements acides presque quotidiens, fréquemment faim douloureuse, paroxysme douloureux presque chaque nuit, durant 1 à 2 heures.

Le Docteur E. Dubourg après examen clinique, radiologique et tubage pose le diagnostic de duodénite et prescrit un régime alimentaire et un traitement bismutho-belladonné. Celui-ci atténue la douleur du matin, celle de la nuit et de façon importante les troubles immédiatement consécutifs au repas de midi. Sans belladone, il n'en est plus de même et le bismuth employé seul n'a qu'une action de courte durée sur les douleurs du type brûlures ou faim douloureuse. Nous notons dès ce moment l'importance du régime alimentaire.

Après 2 à 3 mois, les paroxysmes douloureux deviennent plus

isolés du complexe subjectif. Il apparaît même un paroxysme vers 18 heures, paroxysme que nous n'avions pas présenté jusqu'alors.

Nous traçons dès lors une courbe les objectivant :

1^{er} paroxysme, au réveil. Douleurs du type brûlures le plus souvent ; faim douloureuse parfois. Il est assez intense. Il n'est pas atténué par le bismuth. Il disparaît progressivement après le petit déjeuner, vers 9 heures. Fait intéressant : ce paroxysme est parfois remplacé par une crise de rhinite spasmodique.

2^e paroxysme, vers 10 h. 1/2 : Douleur du type faim douloureuse, progressivement croissante, atteignant rapidement son maximum. Elle dure jusqu'au repas. Le bismuth l'atténue pendant 10 à 15 minutes. Seule, une alimentation *importante* a une action sédative.

3^e paroxysme vers 17 h. 30. Il dure également jusqu'au repas suivant ; mêmes observations que pour le paroxysme précédent.

Dans l'intervalle des paroxysmes l'état n'est pas parfait : asthénie légère, céphalée l'après-midi, parfois le matin ; algies diverses (en particulier algies faciales, type sympathalgies faciales, plus accentuées après le repas).

Après 4 mois, nous notons : Le régime et le traitement médical améliorent le fond douloureux permanent et l'état digestif post-prandial. Ils ne modifient pas les paroxysmes tardifs et les troubles associés à la maladie (asthénie, céphalées, algies diverses).

Cette remarque reste vraie après 1 an de ce traitement.

Le 11 juin 1936 nous commençons un traitement par la Laristine. Le traitement bismuthique est maintenu.

Dès les premières piqûres, les paroxysmes sont moins intenses, mais leur durée reste la même. Après 8 mois il apparaît quelques journées sans paroxysmes.

L'état général n'est nullement modifié. Les céphalées persistent avec la même intensité et la même constance.

Les courbes de mars 1937 montre chaque jour 2 paroxysmes, parfois 3, de faible intensité — 2 journées à paroxysmes élevés — céphalée à peu près chaque jour de 14 h. à 17 h., parfois au cours de la nuit. Asthénie fréquente au cours de la période digestive. Objectivement on constate des battements épigastriques au cours des paroxysmes et une résistance épigastrique.

Une série de Laristine pratiquée à la fin du mois ne modifie en rien cet état.

Le 6 mai 1937 nous commençons une première série de 10 piqûres d'histamine à 1/10 de mmgr. en injection sous-cutanée.

Au début du traitement, il semble y avoir une recrudescence des phénomènes douloureux. La première piqûre s'accompagne de bouffées de chaleur à la face, de céphalée légère, de vertiges, pendant 1 à 2 minutes. Au cours de la nuit suivante un paroxysme assez important apparaît et dure 5 heures. Le lendemain, brûlures légères durant toute la journée.

Les céphalées persistent.

Cependant dès les premières piqûres l'impression de digestion lente et pénible s'atténue. Les jours suivants, elle est remplacée par une gêne légère épigastrique, par une sensation assez continue de brûlures légères, de tiraillements.

L'état général s'améliore.

Mais les paroxysmes du réveil, du matin et de l'après-midi persistent, ainsi que les céphalées et les névralgies diverses que nous avons signalées.

A la 8^e piqûre, le paroxysme de l'après-midi qui s'était atténué la veille, a disparu. Il devient dès lors inconstant et n'apparaît plus qu'une seule fois au cours des 8 jours suivants. Le paroxysme du matin persiste, moins intense. Celui du réveil persiste à peu près avec la même intensité, la même durée.

Après chaque piqûre, 1 à 2 minutes après, environ, nous éprouvons constamment une sensation de chaleur à la face, de céphalée légère. Nous avons suivi notre tension artérielle dès le début du traitement. Nous avons noté une légère baisse de celle-ci (1/2 à 1 division au Pachon) après chaque piqûre; baisse inconstante cependant. La tension artérielle redevient normale 1/2 heure à 1 heure après l'injection.

La première série d'histamine terminée, les résultats acquis, persistent. Le paroxysme de l'après-midi devient rare. Il est remplacé certains jours par une hypersensibilité de la muqueuse pituitaire et une céphalée légère. Lorsqu'il apparaît, il est peu intense. Il consiste en une sensation de chaleur épigastrique, de gêne légère. En 1 mois,

il n'a que 3 fois, et de façon atténuée, le caractère de faim douloureuse. Celui du matin s'atténue considérablement. Il a, le plus souvent, atténué le caractère de faim douloureuse. Parfois il n'apparaît pas. Celui du réveil s'atténue également, il est parfois remplacé par une hypersensibilité nasale avec hydorrhée de quelques minutes.

Les heures qui suivent les repas perdent complètement le caractère qu'elles avaient précédemment : Plus de digestion pénible, de sensation de pesanteur ; plus de battements épigastriques. Quelquefois légère gêne épigastrique, le plus souvent, état parfait. Cette sédation est supérieure à celle donnée par la belladone associée à l'opium. Elle ne paraît pas factice comme celle-ci. Elle s'accompagne de bien-être. Les contractions gastriques habituellement violentes après les repas, deviennent souples, agréables. Le décubitus horizontal ne paraît plus être une nécessité, après le repas.

L'asthénie de la période digestive disparaît. Les céphalées qui étaient, nous l'avons dit, à peu près constantes après le repas de midi (de 2 h. à 6 h.) ont disparu depuis la fin de la série.

Ces derniers résultats, en ce qui concerne notre propre observation, sont les plus intéressants de par la rapidité avec laquelle ils ont été obtenus et de par le fait qu'ils se maintiennent depuis plus de 8 mois.

Nous avons d'ailleurs observé des résultats du même ordre chez plusieurs de nos malades.

Disons cependant que certains facteurs sont capables de modifier, mais de façon transitoire, le mieux-être post-prandial : un écart de régime, une maladie intercurrente, la fatigue. Nous retrouvons également ce fait chez plusieurs de nos malades.

Une 2^e série est pratiquée à partir du 25 mai. Au cours de celle-ci, nous notons la disparition presque totale du paroxysme de l'après-midi ; l'atténuation très marquée des deux autres.

Au cours de cette 2^e série cependant, notre état n'est pas absolument normal : Une brûlure légère mais continue semblable à celle apparue lors de la 1^{re} série apparaît et dure 4 à 3 jours. La muqueuse pituitaire devient anormalement sensible, deux crises de rhinite spasmodique, de 5 à 15 minutes chacune, se manifestent en l'espace de 15 jours. Elles ne sont pas suivies des séquelles doulou-

reuses d'autrefois (céphalée vive, algies faciales). L'état général s'améliore.

Les jours qui suivent immédiatement cette 2^e série, seul le paroxysme du matin apparaît, peu intense (légères brûlures ou crampes). La journée est bonne.

Au cours des semaines suivantes nous notons à peu près chaque jour de légères douleurs, au réveil; tous les 4 à 5 jours une légère douleur précédant de quelques minutes un des repas.

Du 26 au 30 juin, brûlures légères à peu près continues.

Par la suite, nouvelles séries de piqûres en juillet, août, octobre et décembre 1937 : Depuis juillet l'état est ainsi caractérisé : au réveil, légères brûlures ou crampes pendant 5 à 10 minutes. Bon état au cours de la journée. Tous les 10 jours environ, et pendant 2 à 3 jours, légère douleur, plutôt gêne épigastrique très tardive, de courte durée (1 /4 d'heure).

Depuis fin décembre 1937 les crises de rhinite spasmodique apparaissent assez fréquemment (4 en 2 mois). Elles sont cependant moins intenses et de moindre durée qu'autrefois, et sans séquelles douloureuses.

Au cours du traitement, le 24 décembre 1937, une injection sous-cutanée fut en réalité poussée en partie dans la circulation. Dès l'injection terminée apparut une sensation d'étouffement qui dura 30 à 40 secondes, puis une céphalée très vive pendant 15 à 20 minutes. Cinq heures après cette injection, le repas du soir terminé, douleurs gastriques vives (l'intensité qu'elles avaient avant tout traitement) pendant 4 à 5 heures. Le lendemain, rhinite spasmodique puis asthme bronchique qui céda en partie après scarification et application cutanée d'histamine.

Résultats des examens de laboratoire et des examens radiologiques.

Examen du liquide gastrique retiré à jeun (4 avril 1935).

Volume 12 cc.

Acidité chlorhydrique libre : 1,825.

Recherche du sang : positive.

Examen radiologique (4 avril 1935) de l'estomac :

Il reste une petite quantité de la baryte absorbée 4 heures avant

l'examen. La baryte absorbée traverse une couche importante de liquide d'hypersécrétion avant d'atteindre le fond de l'estomac. L'estomac apparaît allongé avec un fond légèrement dilaté mais pas très abaissé. Pas d'image d'ulcère. Le pylore est bien dessiné, souple, mobile, indolore et perméable. Il ne s'ouvre qu'à d'assez rares intervalles. Le bulbe duodénal est bien dessiné, pas grossièrement déformé. Il est légèrement sensible à la palpation.

Examen radiologique de janvier 1938. — Bulbe irrégulier sans image pathognomonique d'ulcère, indolore à la palpation.

En résumé, troubles digestifs datant de 7 ans, précédés pendant 1 an de crises de rhinite spasmodique. Un traitement à Cauterets améliore considérablement ces crises, mais des troubles digestifs apparaissent peu après, d'abord presque continus et sans paroxysme. Périodiques, ils alternent pendant 1 an environ avec des crises spasmodiques dans le domaine respiratoire (rhinite spasmodique, asthme bronchique). Puis ils deviennent aigus et à peu près constants.

On pose le diagnostic d'ulcère du duodénum. Le régime alimentaire, un traitement bismuthique et belladoné en atténue les manifestations, sans les faire disparaître complètement. L'état général reste médiocre, l'asthénie de la période digestive, les céphalées et autres algies persistent. Bientôt apparaissent, et de façon quotidienne, des paroxysmes douloureux tardifs.

Un traitement à la Laristine (4 séries de 20 au cours de l'année) diminue l'intensité de ces paroxysmes. Après 8 mois, il apparaît même quelques journées sans paroxysme. Mais les troubles associés persistent avec la même intensité.

Un traitement à l'histamine améliore assez rapidement les troubles digestifs post-prandiaux (pesanteur, battements épigastriques) et fait disparaître complètement les troubles importants et constants associés (asthénie, céphalées, algies diverses), entraîne une atténuation progressive des douleurs tardives et réalise des accalmies très importantes mais incomplètes. Parallèlement à cette amélioration, on voit réapparaître plus fréquemment les phénomènes spasmodiques respiratoires.

Une injection d'histamine (sous-cutanée, en partie intra-veineuse)

pratiquée au cours du traitement fait réapparaître en l'espace de quelques heures, successivement et de façon transitoire les phénomènes morbides présentés par le malade (asthme, céphalées, gastralgie).

Nous avons cru devoir publier notre propre observation bien qu'elle ne renferme pas une signature typique, radiologique, de lésion ulcéreuse, à cause du double intérêt clinique et thérapeutique qu'elle nous a paru présenter.

Cliniquement, il nous a paru intéressant de noter la présence de troubles spasmodiques préexistant aux troubles digestifs; la prédominance de ces derniers après amélioration des phénomènes spasmodiques; leur alternance avec les troubles spasmodiques, par la suite; les phénomènes concomitants.

Ces constatations nous ont amené à penser que les divers troubles que nous avons notés pourraient être considérés comme des « équivalents ». Leur origine ne serait-elle pas dans un trouble humoral? Nous dirons dans un de nos chapitres que l'action de l'histamine peut être envisagée comme étant d'ordre skeptophylactique, action comparable à celle obtenue par certaines cures hydrominérales. Notre propre observation ne nous permet-elle pas d'attribuer une action de cet ordre, d'une part, à la cure cauterésienne, d'autre part, au traitement histaminique?

Thérapeutiquement, il nous a paru intéressant d'émettre l'hypothèse dont nous venons de parler, de comparer l'action des diverses médications que nous avons utilisées. Chacune d'elles nous a paru avoir une action *propre*.

ETUDE ANALYTIQUE DES RESULTATS

Action sur les symptômes cliniques.

La douleur. — L'effet sédatif, au cours de la crise est remarquable. Jusqu'à ce jour nous pouvons dire qu'il n'a jamais manqué.

Il est, le plus souvent, *rapide* et *total*; il apparaît :

Dès la troisième piqûre chez un malade en crise aiguë, à douleur épigastrique transfixiante, depuis quinze jours (obs. 1).

A la troisième piqûre, chez un malade ayant eu une hématomèse, quelques jours avant (obs. 2).

A la quatrième piqûre, chez un ulcéreux au quatrième jour de la crise, la sédation était manifeste dès la deuxième piqûre (obs. 3).

Vers la dixième piqûre, chez un ulcéreux en état de mal depuis deux ans. Une amélioration très marquée était apparue dès la deuxième piqûre (obs. 4).

A la troisième piqûre, chez un ulcéreux au quatrième jour de la poussée (obs. 5).

Dès la première piqûre, chez un ulcéreux en crise depuis près de deux mois (obs. 10).

Dès la cinquième ou sixième piqûre chez une femme en pleine crise, amélioration très nette dès la première piqûre (obs. 9).

Dès la troisième ou quatrième piqûre chez une malade en crise depuis plus de deux mois (obs. 2).

Dès la première piqûre, chez une malade en pleine poussée (obs. 12).

Dès la deuxième piqûre, chez une malade au deuxième jour de la poussée, dès la première piqûre la malade se sentait mieux (obs. 13).

Dès les premières piqûres (obs. 14).

Dès la deuxième, troisième piqûre chez une malade en pleine crise (obs. 15).

Dès la deuxième piqûre chez une malade en crise depuis plus d'un mois (obs. 17).

Dès la première piqûre chez un ulcéreux souffrant constamment depuis un an et demi (obs. 18).

A la quatrième piqûre, chez une malade en crise depuis sept mois; l'amélioration était manifeste dès la première piqûre (obs. 19).

Dès la première piqûre chez un malade en crise depuis près de deux mois et dont les crises antérieures duraient trois à quatre mois, et cela depuis douze ans (obs. 20).

Il est parfois *plus lent* et *incomplet*, quoique très important ! douleurs moins intenses moins prolongées :

Amélioration des phénomènes subjectifs et de la sténose (malade dont les épreuves radiologiques n'ont pu être concluantes) (obs. 6).

Amélioration progressive dès la mise en œuvre du traitement chez un malade en crise depuis treize mois. Après quatre séries d'histamine (10 injections par série, une série par mois) la douleur du matin a totalement disparu; atténuation très marquée de la douleur vespérale qui ne se traduit plus que par un léger malaise survenant vers 4, 5 heures, durant une heure, disparaissant spontanément (obs. 7).

Amélioration progressive et importante chez un sujet traité au huitième jour de sa crise, crise qui se traduisit surtout par des vomissements. Ce malade présentait à l'examen clinique et radiologique des signes de sténose importante. Sédation des vomissements dès la mise en œuvre du traitement. Amélioration progressive (en 2 mois), mais incomplète des signes cliniques et radiologiques de sténose. Etat parfait, par la suite (obs. 16).

Soulagement dès la troisième piqûre. Amélioration progressive en un mois, puis disparition presque complète de toute douleur chez un sujet traité au quinzième jour d'une crise particulièrement douloureuse, malade présentant depuis 1935 des périodes douloureuses, périodes qui, depuis plus d'un an, devenaient plus fréquentes, plus longues et plus douloureuses. Les crises précédentes, moins intenses, avaient duré respectivement quinze jours, deux mois, un mois (obs. 21).

Soulagement dès la deuxième, troisième piqûre. Amélioration progressive (en moins d'un mois) et très importante chez un malade en crise depuis deux mois, crise dont les caractères furent différents des crises précédentes. Malade présentant des crises ulcéreuses depuis quinze ans (obs. 22).

Amélioration progressive et importante de l'état digestif en un mois environ, troubles digestifs datant de sept ans (obs. 23).

Nous ne faisons pas mention, dans aucun des paragraphes précédents, de l'observation 8, le malade ayant été traité pendant huit jours par la laristine. Notons d'ailleurs qu'il obtint une sédation rapide, mais cette sédation n'était-elle pas fonction de l'histamine contenue dans les ampoules injectées ?

Cet effet paraît devoir être *durable*, autant que les résultats acquis peuvent permettre de le dire. Il se prolonge dans le temps en conservant ses caractères, le plus souvent totalement, quelquefois partiellement :

Obs. 4 : (récidive opératoire depuis 1931, sujet en état de mal depuis le début de 1935) état d'accalmie depuis plus d'un an. Sur cet état d'accalmie apparaît tous les vingt jours à trois semaines — et cela ne dure qu'un seul jour — quelques nausées légères.

Obs. 5 : accalmie complète de un mois et demi chez un sténisé. Gastroduodénectomie en état d'accalmie. On remarque sur la pièce opératoire trois cicatrices d'ulcères.

Obs. 6 : l'amélioration obtenue par le traitement s'est maintenue, par la suite. Insuffisante, le malade a eu recours à l'opération (malade sténosé).

Obs. 7 (malade en crise depuis plus d'un an) : accalmie incomplète de trois mois; complète depuis sept mois.

Obs. 8 : accalmie complète depuis un an chez un sujet dont les crises tendaient à se rapprocher, réapparaissant tous les quatre mois.

Obs. 9 : accalmie complète depuis un an, malade dont les crises réapparaissaient tous les huit jours depuis un an.

Obs. 10 : accalmie complète depuis onze mois.

Obs. 11 : accalmie complète depuis onze mois.

Obs. 12 : accalmie incomplète, mais très importante (quelques pituites seulement) depuis six mois; malade ptosique gastrique et vésiculaire, présentant antérieurement au traitement des crises tous les deux ou trois mois. L'accalmie est complète depuis cinq mois.

Obs. 13 : accalmie incomplète, mais très importante pendant le mois qui suivit le traitement (quelques langueurs d'estomac de très courte durée et de très faible intensité, immédiatement calmées par la prise d'aliments ou de bismuth). Accalmie complète depuis huit mois.

Obs. 14 : Accalmie complète depuis le 18 décembre 1937, malade qui n'avait antérieurement que des accalmies toutes relatives et qu'aucune thérapeutique n'avait améliorée.

Obs. 15 : accalmie complète depuis un an chez une malade dont les crises furent très rapprochées (une crise de huit jours avec accalmie de huit jours) au cours des cinq mois qui précédèrent le traitement histaminique. La malade traitée par la laristine au cours d'une poussée n'avait été améliorée que de façon transitoire (15 à 20 jours d'accalmie). Une deuxième série de laristine pratiquée au cours d'une nouvelle poussée n'avait à peu près rien changé à l'état de la malade.

Obs. 16 : amélioration progressive (en 3 mois) des signes cliniques et radiologiques de sténose. Accalmie complète depuis deux mois.

Obs. 17 : accalmie complète depuis décembre 1937 chez une jeune malade présentant depuis huit ans deux périodes douloureuses annuelles et dont le tableau clinique s'était modifié (crise de vomissements) depuis novembre 1937.

Obs. 18 : accalmie complète depuis décembre 1937 chez un ulcéreux souffrant depuis quinze ans, par périodes de huit à quinze jours espacées tous les deux mois environ et qui, depuis un an et demi, souffrait de façon à peu près continue.

Obs. 19 : accalmie complète depuis fin décembre 1937 chez une malade présentant depuis seize ans des périodes ulcéreuses; une crise annuelle de quarante-huit heures pendant quinze ans, deux crises en 1937 : l'une de vingt jours suivie un mois après d'une seconde crise. Elle est traitée au septième mois de cette dernière crise.

Obs. 20 : accalmie complète depuis le 20 novembre 1937 chez un malade présentant des périodes douloureuses depuis 1916; périodes qui s'étaient progressivement allongées. Depuis douze ans le malade avait des périodes ulcéreuses de trois à quatre mois pour un à deux mois de rémission totale.

Obs. 21 : accalmie incomplète pendant le mois qui suivit le traitement. Accalmie presque complète (quelques crampes légères tous les dix jours environ) depuis décembre 1937. Ce malade présentait des périodes douloureuses depuis 1935, et ses crises devenaient depuis plus d'un an plus fréquentes, plus longues et plus douloureuses. Depuis sa première crise, il n'était jamais revenu à un état d'accalmie complète.

Obs. 23 : accalmie très importante mais incomplète depuis huit mois; troubles digestifs datant de sept ans : périodes très longues et parfois très douloureuses.

L'effet sédatif prolongé dans le temps porte sur les *périodes d'accalmie*, toutes choses étant égales d'ailleurs; périodes que le traitement laisse semblables à elles-mêmes ou améliore dans quelques cas lorsque celles-ci n'étaient pas complètes.

L'amélioration porte sur les phénomènes digestifs (obs. 4, 14, 18, 21, 23) ou encore sur les phénomènes généraux :

Une malade fortement asthénique pendant ses périodes de calme — asthénie très marquée en septembre, octobre, novembre, décembre 1936 et janvier 1937 — est améliorée par la laristine et revient à un état normal après un traitement par l'histamine (obs. 8).

Disparition d'états asthéniques plus ou moins prononcés (obs. 18, 19, 21, 23).

Cette amélioration de l'état général peut être progressive, s'accroissant après chaque série d'histamine (obs. 4); malade profondément asthénique avant le traitement et qui revient progressivement et rapidement à un état normal. Après chaque série d'histamine, ce malade dit ressentir un mieux-être général.

Les vomissements. — Nous ne les considérons, certes pas, comme un signe d'ulcère, mais lorsqu'ils existent ils disparaissent en même temps que la douleur (obs. 3, obs. 16, obs. 17), il en est de même de l'état nauséeux (obs. 4, obs. 11, obs. 13).

Les conséquences de l'amélioration de ces principaux signes fonctionnels sont une *rapide tolérance* à l'alimentation : tous les malades de Jacob ont été mis à une alimentation comportant : viandes blanches, pain et même vin dès la sédation des douleurs. Par prudence, nous avons maintenu nos malades au régime large de l'ulcéreux. Certains malades, cependant, ont fait des essais alimentaires bien supportés (vin, jambon salé) (obs. 7, obs. 20).

Par contre, chez certains, bien que l'estomac soit devenu plus tolérant pour l'alimentation de régime, la sédation acquise ne se maintient qu'à la condition que le régime soit strictement suivi (obs. 10, 13, 15, 19, 23).

Le retour de l'appétit et du sommeil.

L'augmentation du poids : celle-ci est précédée chez plusieurs malades d'une baisse, assez sensible (obs. 10); le plus souvent légère (obs. 2, obs. 4).

Action sur certains états nerveux.

Céphalées (obs. 4) : céphalée depuis 1935, presque continue; ne souffre depuis plus le début du traitement.

Obs. 9 : amélioration de céphalée; la malade souffre moins fréquemment et de façon moins intense.

Obs. 2 : disparition de céphalée que la malade présentait depuis plusieurs mois.

Obs. 19 : disparition de céphalées, très fréquentes avant le traitement.

Obs. 23 : disparition progressive (en 10 jours) de céphalées constantes après le repas de midi (de 2 h. à 5 h.) depuis plus de quatre ans.

Action sur divers états.

Disparition totale d'un *état vertigineux* presque constant depuis un mois et très pénible (obs. 19).

Disparition de *palpitations* (obs. 11).

Action sur *les règles* (obs. 19), malade dont les règles étaient peu abondantes et douloureuses avant le traitement. Celles-ci deviennent après la première série d'injections, normales en quantité et indolores.

Action vasculaire.

Nous rapportons dans le chapitre traitant de la technique du traitement par l'histamine les quelques réactions vasculaires transitoires immédiatement consécutives à l'injection. Il nous a été permis, cependant, de constater chez une malade traitée un relèvement important de la tension artérielle. Nous dirons, plus loin, que cette action doit entraîner une certaine réserve dans l'application du traitement chez quelques malades.

Action sur les signes radiologiques.

Un certain nombre de malades ont été radioscopés et radiographiés avant et après le traitement, quelques-uns même en cours de traitement : il a pu être constaté que parallèlement à la disparition des troubles subjectifs et fonctionnels les

signes radiologiques s'effaçaient petit à petit pour aboutir même à la disparition complète. Il est évident que l'amélioration radiologique est en rapport avec l'importance des lésions et il est certain qu'un ulcère large et profond se comblera plus difficilement et plus lentement. Pour Jacob même, il peut persister des séquelles radiologiques malgré et lui semble-t-il à cause même de la cicatrisation de l'ulcus.

Amélioration du transit gastrique, chez un sujet à estomac hypertonique avant le traitement et dont l'évacuation est sensiblement retardée, après 3 h. 1/2 fort reste gastrique de bouillie barytée, examiné après le début du traitement, évacue son contenu gastrique, de façon complète, en deux heures et demie (obs. 1). Jacob rapporte en outre le cas de ce malade dont l'examen radiologique révèle un état d'hyperpéristaltisme malgré une évacuation ralentie, après 6 heures la moitié du repas se trouve encore dans l'estomac, et qui, vingt-trois jours après, évacue son contenu gastrique en moins de trois heures.

Nous ne pouvons nous prononcer au sujet de cette action, nos malades étant, pour la plupart, porteurs d'ulcus compliqués.

Disparition d'images d'ulcus : la plupart de nos malades, parce que malades de clientèle, n'ont pas été radiographiés à plusieurs reprises. Jacob a pu constater la disparition rapide des grosses niches : obs. 1, un gros ulcère pénétrant de la petite courbure traduit radiologiquement par une grosse niche s'efface progressivement en vingt-jours.

Un sujet porteur d'une énorme niche d'ulcère pénétrant de l'angle de la petite courbure, niche de grandeur exceptionnelle, examiné après dix jours de traitement, présente radiologiquement une diminution très importante des dimensions de sa niche; un examen radiologique ultérieur, deux mois après ce dernier, montre une régression plus importante de la niche avec très forte rétraction de la petite courbure (obs. 2).

Un malade porteur d'une grande niche d'ulcère de la petite courbure, examiné radiologiquement quatorze jours après

avoir subi dix piqûres d'histamine, ne présente plus à cette date aucun signe d'ulcère (obs. 3).

Nous-même avons pratiqué à plusieurs reprises des examens radiographiques avant et après le traitement.

Les résultats ont été les suivants :

Obs. 4 : avant le traitement, constatation d'une niche volumineuse sur la petite courbure. On pratique un deuxième examen radiologique onze mois après le début du traitement. Il n'y a plus d'image ulcéreuse.

Un malade présentant une image d'ulcère duodénal avec début de sténose — au début de février 1937 — examiné radiologiquement trois mois après se révèle porteur d'un bulbe plus volumineux avec une image encore un peu « foncée » (obs. 7).

Obs. 19 : 20 février 1937, premier examen radiologique : déformation constante du bulbe duodénal. Le 13 mars, après une série de dix injections d'histamine, un nouvel examen radiologique montre la persistance de la lésion duodénale malgré la disparition complète des signes cliniques.

Obs. 13 : disparition d'une image ulcéreuse duodénale (2^e examen radiologique, 11 mois après le premier).

Obs. 16 : 13 septembre 1937, premier examen radiologique : on note un petit ulcus du bulbe. Stase gastrique importante. Estomac en calotte renversée. Après neuf jours de traitement, la stase gastrique est encore importante, mais l'estomac n'a plus l'aspect en calotte renversée. Il n'y a plus d'image ulcéreuse.

Modification portant sur le chimisme

Lorsque l'examen chimique du liquide gastrique a pu être pratiqué à différentes reprises, il a donné les résultats suivants :

Un tubage pratiqué chez le malade n° 3 donne, avant le traitement, les résultats :

A. libre	2.44
A. totale.....	3.04

après 10 piqûres d'histamine :

A. libre	2.24
A. totale	2.84

faible modification, à noter cependant si l'on admet avec Delort et bien d'autres auteurs que ce chimisme est, chez un même sujet, remarquablement constant et bien difficile à faire varier.

Constatations opératoires.

Dans la crainte d'une nouvelle poussée, nous avons fait opérer le premier malade que nous avons traité par l'histamine. Ce malade traité au quatrième jour d'une poussée avait été rapidement calmé. La radiographie avait révélé la présence de trois ulcères. L'intervention (professeur Papin) a été faite un mois et demi après le début du traitement. Elle a montré les trois ulcères vus radiologiquement, *cicatrisés* (obs. 5).

Au moment où nous publions ce travail les résultats obtenus chez nos malades se maintiennent.

INTERPRETATION DES RESULTATS

S'il est vrai que le diagnostic clinique des ulcères gastro-duodénaux repose sur la conjonction de divers éléments en grande partie subjectifs, ceux-ci apparaissant de façon cyclique, à quelles conditions devons-nous prétendre avoir obtenu un résultat thérapeutique lorsque ces éléments auront disparu ?

Le diagnostic clinique établi après avoir recueilli de façon analytique les signes subjectifs et objectifs des malades révélera au clinicien des détails d'importance sur la poussée douloureuse, son mode d'apparition, de terminaison, sa durée, ses intermittences. S'il peut suivre son malade au cours d'une de ces poussées il lui sera facile d'établir des courbes quotidiennes objectivant les moments douloureux de la journée de son malade, le mode de début de cette douleur, son caractère, son intensité, sa durée. Il notera, de plus, les divers incidents pathologiques concomitants qu'il pourrait observer. Il pourra ainsi par la suite apprendre rapidement et parfaitement ce qu'un interrogatoire, parfois nécessaire à nouveau, ne lui révélerait souvent qu'imparfaitement. La lecture d'une observation bien conduite ne saurait le renseigner rapidement. Il pourra juger plus facilement de l'efficacité d'un traitement employé ayant une connaissance meilleure, presque immédiate, de tous les éléments du problème clinique. Ainsi, plus de coïncidence troublante pour un esprit critique entre la guérison thérapeutique et les phases régressives spontanées de la maladie ulcéreuse.

Nous admettons, en effet, qu'une thérapeutique qui arrêtera une crise d'ulcère non compliquée chez un malade dont nous

avons une connaissance entière du mode évolutif de sa maladie et du moment de la crise où nous intervenons est une thérapeutique efficace vis-à-vis de celle-ci.

Or, l'étude analytique des résultats faite dans le chapitre précédent nous a montré que l'intervention thérapeutique, faite en état de crise, s'accompagne, dans la majorité des cas, d'une sédation rapide et complète des phénomènes subjectifs, quels que soient l'intensité et le moment de la crise à laquelle le traitement est appliqué.

Ce critère clinique, malgré sa valeur, n'est cependant pas suffisant pour interpréter scientifiquement des résultats thérapeutiques.

Le critère radiologique constituera pour notre esprit une garantie plus solide. La radioscopie, de valeur incertaine dans la lecture d'images anormales, nous enseigne cependant bien des choses quant au mode de comportement de l'estomac, avant, pendant et après le traitement. Spasmodique, à contractions non en rapport avec le travail normal de la digestion, avant le traitement, l'estomac se montre, après celui-ci, plus souple, plus discipliné peut-on dire, plus physiologique. L'évacuation retardée avant le traitement, en est accélérée, pour mieux dire, rendue normale, et cela, sans hyperkinésie. Cette amélioration du transit que Jacob constate deux fois sur trois malades constitue un test objectif de valeur réelle. Nous savons bien qu'à lui seul il aurait peu de signification, puisque spasme et hyperkinésie sont d'observation courante dans les lésions proches ou éloignées de l'estomac, mais la disparition de ces phénomènes, jointe à celle de l'anomalie de forme, est un élément de plus en faveur de la guérison apparente de la lésion au stade où nous l'observons.

La plupart des radiographies, faites chez les malades dont nous présentons les observations, ont les caractères auxquels les radiologistes et les gastro-entérologues reconnaissent incontestablement la présence d'un ulcère.

La lésion n'est affirmée que lorsque l'aspect est très typique sur différentes épreuves. La scopie, méthode en l'espèce

trompeuse et insuffisante, n'a jamais été pratiquée isolément.

Est-ce à dire que les signes radiographiques disparus, après la mise en œuvre d'un traitement, nous pouvons en conclure à la guérison de la maladie ulcéreuse? Certainement non. Et Gutmann a bien montré que, souvent, la crise terminée, l'image anormale radiologique disparaissait. Nous pouvons cependant tirer, de ce fait même, une conclusion : nous avons réalisé par le traitement ce que la nature nous montre réaliser elle-même, en un temps plus long. Selon l'adage hippocratique : où la nature va, nous l'avons menée.

Mais s'il est très intéressant momentanément de voir disparaître le complexe subjectif, la niche, de constater radioscopiquement le comportement devenu physiologique d'un estomac antérieurement pathologique, le point capital dans le traitement d'une maladie à éclipses est de ne pas voir revenir les manifestations dites de la poussée évolutive.

Ici, encore, les documents cliniques sont de grande valeur. S'il est vrai, comme le dit Gutmann, que les périodes intercalaires ont sensiblement la même valeur, pour un même malade, au cours de l'évolution de sa maladie, toute réserve faite d'une complication surajoutée, la connaissance précise du mode évolutif d'un malade observé peut permettre de dire, à brève échéance, dans quelle mesure, un traitement appliqué au cours d'une crise, a modifié l'évolution générale de la maladie. L'étude de nos observations nous permet de souscrire à l'assertion de Gutmann, et, dans la mesure où la chose est possible, nous pouvons dire que le traitement ne modifie pas seulement l'état du malade, en crise, mais aussi dans la plupart de nos cas l'évolution générale de sa maladie.

Mais une interprétation clinique scientifique est complexe. Aussi, devons-nous demander au temps de faire l'épreuve thérapeutique. Et si nous voulons lire de façon plus certaine et facilement les données du critère temps, nous les inscrirons, selon la méthode de Voulpiotis sous la forme de courbes indiquant l'espace-temps des périodes douloureuses.

Nous croyons qu'il serait nécessaire également de tracer

lors d'une nouvelle période douloureuse des courbes journalières semblables à celles que nous indiquions précédemment. La confrontation de courbes établies antérieurement au traitement avec celles que nous établirions alors nous montrera, mieux que l'imprécision des réponses du malade — à la mémoire incertaine — la modification possible apportée par notre thérapeutique.

Que nous indiquent, dans cette ordre d'idées, les résultats actuellement acquis ?

Si nous étudions les anamnestiques des sujets traités, nous établissons que chez plusieurs d'entre eux les périodes intercalaires antérieures au traitement furent de durée bien inférieure à celle que nous avons déjà obtenue. Aucun d'eux n'a fait de récurrence, disons mieux, de nouvelle poussée, au sens vrai du mot. Admettons, cependant, que l'on considère les légers troubles périodiques gastriques présentés, dans les mois qui suivirent le traitement, par quatre de nos malades (obs. 4, 7, 13 et 23), comme une poussée évolutive; quelle profonde transformation dans les caractères de celle-ci; transformation qu'objectivent de façon saisissante les courbes que nous avons tracées selon la méthode que nous indiquons et que, pour des raisons matérielles, nous regrettons de ne pouvoir publier. Nous avons étudié analytiquement, dans le chapitre précédent, le caractère durable de l'effet sédatif. Obtenir ce résultat c'est obtenir une quasi-guérison de la maladie ulcéreuse. Ce que l'on obtient par le traitement histaminique n'est pas simplement la précocité de l'installation de la période de calme, somme toute un soulagement momentané, couvrant la crise, mais bien l'accalmie elle-même, avec tous ses caractères. S'il ne s'agissait que de soulagement momentané, de retour rapide à la période de calme, on ne comprendrait pas qu'une modification importante dans le temps apparaisse, portant sur la période d'accalmie. Cette modification ne saurait, s'il en était ainsi, être supérieure à la durée normale d'une accalmie, pour un sujet donné, à laquelle il faudrait ajouter la durée de calme créé artificiellement. Cette même durée

serait déduite de la durée habituelle des crises, le moment de la crise auquel on intervient étant connu.

Nous disons, au contraire, que c'est bien l'accalmie elle-même qui est réalisée, car elle en a les caractères : le malade la reconnaît — c'est un argument clinique. Comme le dit Drouet, le malade est souvent lui-même un très bon juge de son état et il sait, la plupart du temps, discerner ce qu'il y a de factice ou de vrai dans l'action d'un traitement.

La radiographie, nous l'avons vu, nous montre que les phénomènes qui se produisent alors, sont ceux-là mêmes qui caractérisent l'accalmie.

L'amélioration de phénomènes divers propres à certaines crises — et que nous rapportons dans le chapitre précédent — remplaçant parfois la douleur épigastrique avec une régularité semblable à celle-ci, ainsi que le fait remarquer Delort, céphalée, asthme, vertiges, asthénie, implique les mêmes conclusions.

Ajoutons que l'amélioration de l'état général que l'on constate chez certains malades n'est pas sans importance puisque les thérapeutiques purement locales n'étaient pas arrivées à ce but, chez ces mêmes malades. Les faits complexes étudiés dans le chapitre de la pathogénie nous permettent de présumer de la raison d'être de ces résultats.

Il va sans dire cependant que cette méthode parentérale ne saurait momentanément exclure l'emploi de certains moyens thérapeutiques locaux et généraux connus. Nous avons vu, dans un chapitre précédent, certaines associations que l'on pouvait réaliser avec profit. Une diététique, large cependant, garde toute sa valeur. Chaque moyen thérapeutique répond à des faits concrets et selon les cas il faudra savoir faire usage de l'un ou de plusieurs d'entre eux.

On ne peut oublier, en effet, que le traitement des ulcères demande une surveillance précise et constante du médecin et qu'une accalmie, même de longue durée, ne saurait constituer une véritable et absolue guérison.

Delort affirme que les malades qui lui ont paru guérir

médicalement l'ont fait par augmentation progressive de la durée des accalmies. Calmer rapidement une crise d'ulcère, aider l'ulcéreux à réaliser un équilibre voisin de la santé, telle nous paraît être l'action que l'on peut attendre de l'histamine.

L'accalmie que le traitement réalise permet un régime plus large, d'où la possibilité d'une récupération physique, la possibilité d'une vie quasi-normale, avec un rendement social meilleur. L'état psychique est dès lors meilleur. L'effort personnel du malade devient possible. Cet effort est une des conditions de son équilibre physiologique.

ESSAIS D'INTERPRETATIONS PATHOGENIQUES SUR LE MECANISME D'ACTION DE L'HISTAMINE DANS LA THERAPEUTIQUE DES ULCERES GASTRO-DUODE- NAUX.

Le mécanisme d'action de l'histamine dans la thérapeutique des ulcères gastro-duodénaux nous paraît être de deux ordres ; d'ordre local, d'ordre général.

a) *D'ordre local.*

Nous avons dit (chap. III) que l'histamine, à la dose infime à laquelle nous l'introduisons dans l'organisme de l'ulcéreux, produit, au niveau du tractus digestif, une *vaso-dilatation importante et durable*.

Nous avons vu comment Rich a pu, expérimentalement, mettre en évidence cette action.

Jacob a pu constater chez un ulcéreux auquel on pratiquait une gastrectomie et qui avait reçu une demi-heure avant l'intervention une ampoule d'histidine — contenant de l'histamine — une vaso-dilatation gastrique généralisée importante au point de gêner beaucoup l'opérateur. Tout l'estomac, dit Jacob, était rouge, congestionné ; la muqueuse antrale sectionnée était suintante et saignait abondamment. Chez l'homme, cette vaso-dilatation capillaire persiste donc après l'injection. Expérimentalement, Rich a démontré qu'elle persiste avec la même intensité jusqu'à une heure et plus après l'injection.

Or, Aschoff et Buchner ont montré , d'autre part, que la vascularisation de la zone où se produit habituellement

l'ulcère est toute spéciale. C'est une vascularisation terminale, sans branches anastomatiques, type circulatoire contrastant avec le riche réseau anastomatique du corps de l'estomac et du fundus.

Jacob estime, dès lors, que, de par les plicatures vasculaires qu'entraîneraient les spasmes de cette zone (zone de la petite courbure, envisagée au cardia, au pylore), la trophicité de la région serait troublée, sa vitalité amoindrie, l'attaque peptique de la muqueuse rendue possible.

Nous pouvons nous demander avec cet auteur si ce n'est pas, en effet, l'action vaso-dilatatrice capillaire de l'histamine, s'exerçant au niveau d'une zone ulcérée, qui est à la base de son action heureuse chez les ulcéreux.

L'histamine possède en outre une *action musculaire* et nous savons que chez l'homme, cette action s'exerce à la dose à laquelle nous l'employons chez l'ulcéreux, sur le péristaltisme gastrique lui-même.

L'étude de cette action a été faite par Perona et Rossetto. Elle est telle chez l'homme que l'évacuation gastrique est accélérée de 20 à 95 minutes suivant les sujets.

On conçoit l'importance de ces effets, une meilleure circulation entraînant une trophicité meilleure, une évacuation gastrique accélérée supprimant toute stagnation antrale et le réflexe acidogène.

b) *D'ordre général.*

L'histamine est une *substance de choc*.

Le choc produit par cette substance est décelable chez certains sujets même à la dose infime de 1/10 de mgr., dose que nous utilisons,

Cet effet, avec toutes ses caractéristiques, a été constaté par Jacob à la suite d'injections d'ampoules contenant 1/10 de milligramme d'histamine.

Nous-même avons pu constater l'abaissement transitoire

et inconstant, il est vrai, de la tension artérielle après injection de 1/10 de mgr. d'histamine chez un même malade.

On peut donc se demander si ce n'est pas par petits chocs atténués, désensibilisants, par skeptophylaxie, qu'agirait l'histamine.

Rappelons, en effet, que l'ulcère n'est une entité clinique qu'en tant qu'état chronique, que maladie ulcéreuse.

Or, pour beaucoup d'auteurs, les états chroniques ne se définissent-ils pas en fonction des chocs ?

La notion de chocs conditionnant la poussée évolutive ulcéreuse semble être admise de plus en plus par tous les cliniciens. François Moutier dit notamment : « Si l'on serre de près l'étude anatomique, clinique et thérapeutique de l'ulcère, celui-ci nous apparaît de moins en moins comme une entité morbide étroite mais, au contraire, comme un syndrome. Il est, en effet, probablement dû à des causes très diverses, toxiques, infectieuses, humorales, neuro-endocriniennes. Pour le conditionner s'opposent sans doute des phénomènes complexes de sensibilisation et d'immunité, avec de temps en temps, intervention de chocs traduisant des perturbations humorales ou une surinfection, ou les deux. Ce choc déclencherait un paroxysme évolutif, mais, dans certains cas, se produirait une désensibilisation permettant une guérison temporaire jusqu'au retour d'une sensibilisation nouvelle. »

Nous avons dit que notre propre observation incitait à attribuer à l'histamine une action skeptophylactique.

Peut-être faut-il voir un phénomène métastatique, dans l'hypertension d'une de nos malades, consécutif au traitement ?

Ajoutons que les applications thérapeutiques de l'histamine, basées sur le rôle qu'on attribue à cette substance dans les phénomènes anaphylactiques ont donné des résultats remarquables. Friedlander et Petow ont heureusement influencé les accès migraineux par des injections sous-cutanées de doses minimales d'histamine ; Stahl, Masson et Piquet ont coupé la crise d'asthme par l'application cutanée de cette substance,

après scarification préalable de la peau. A. Gadjos a guéri plusieurs cas d'urticaire récidivant par l'ionisation à l'histamine. Nous-même avons obtenu de très heureux résultats dans les céphalées chez plusieurs de nos malades et chez nous-même; dans la crise d'asthme bronchique en ce qui concerne notre propre observation.

Enfin, ne faudrait-il pas penser à une action, plus générale encore, *antialgique*?

C'est là une propriété pharmacologique de l'histamine à la dose à laquelle nous l'utilisons. On sait que Hanse a obtenu d'excellents résultats en cas de douleurs abdominales localisées au plexus solaire par l'ionisation à l'histamine, soit que ces douleurs aient une origine organique, soit qu'elles constituent un syndrome fonctionnel.

Rappelons à ce sujet que Bayer pense que la douleur est une fonction de l'ensemble neuro-végétatif constitué par toutes les cellules et le système neuro-végétatif, support lui-même de la trophicité.

On sait, d'autre part, le rôle énorme, selon l'expression de Leriche, joué par le système nerveux au cours de la maladie ulcéreuse.

Or, on considère que les terminaisons nerveuses traduiraient leur activité en sécrétant de l'acétylcholine et de l'histamine à doses infimes.

L'action de l'histamine, à dose infime telle que nous l'utilisons n'agirait-elle pas en *excitant le fonctionnement des branches nerveuses trophiques* de la paroi gastrique ou duodénale?

Et ne pourrait-on pas ramener nombre des thérapeutiques externes et parentérales de l'ulcus pratiquées jusqu'à ce jour à une action d'ordre histaminique?

On sait, en effet, que l'histamine peut apparaître dans l'organisme après toute irritation de la peau par les agents physiques ou chimiques (rayons ultra-violet, rayons X, cataplasmes) et certains auteurs admettent que c'est par l'histaminé libérée qu'agissent les thérapeutiques externes. Selon la théorie de Lewis, Elbecke, Trendelenburg, l'irritation

cutanée détermine par un processus chimique la décarboxylation de l'histidine présente dans toutes les cellules de l'organisme.

L'histamine serait également libérée dans l'organisme après l'injection de métaux colloïdaux (Tinel, Zerling, Ungar). Hypophyse, insuline, parathyroïde contiennent des colloïdes. Introduits dans l'organisme de l'ulcéreux, leur action ne s'expliquerait-elle pas, en partie, par une mise en liberté d'histamine ?

INDICATIONS DU TRAITEMENT. SES LIMITES

Ce chapitre ne saurait être dogmatique. Il est, en quelque sorte, un complément de celui dans lequel nous analysons et interprétons les résultats du traitement histaminique.

De toutes nos observations, il ressort que l'indication majeure du traitement est la *crise ulcéreuse*.

Du fait de sa haute valeur sur ce paroxysme essentiellement douloureux, l'histamine nous paraît devoir être une arme de choix chez les ulcéreux aux *phénomènes algiques excessifs*, atypiques, tant dans leur modalité que dans leur durée, ulcéreux souvent rebelles aux traitements médicaux jusqu'ici préconisés. Il sera, nous semble-t-il, d'autant plus légitime d'appliquer ce traitement chez de pareils sujets, que, d'après Desmarest, ces malades doivent être écartés de l'opération, car, selon cet auteur, il se surajoute chez eux une véritable gastro-névrose que l'intervention peut aggraver. S'ils sont anatomiquement guéris après celle-ci, ils restent fonctionnellement des « douloureux ». De même, nous paraissent devoir bénéficier du traitement, les ulcéreux à crises tabétoformes dont Udoondo, après d'autres auteurs a publié, en 1931, de très beaux cas.

Certains *hyposthéniques gastriques*, ulcéreux ou non, doivent bénéficier du traitement. Nous avons vu, en effet, dans un chapitre précédent, l'amélioration importante que subit l'évacuation gastrique chez les sujets de cette classe.

Les sténosés fonctionnels. — Lésion ulcéreuse, douleur et spasme sténosant sont phénomènes intriqués chez de nombreux malades. Antialgique, spasmolitique puissant, l'histamine doit être employé chez de tels malades.

Pour la même raison, nous paraissent justiciables du traitement les *intestinaux spasmophiles*. Nous entendons par là les sujets particulièrement nerveux chez lesquels l'ulcus est capable de déclencher des réactions spasmodiques intestinales, forme intestinale de l'ulcère duodénal bien mise en évidence par Gutmann. Et, de façon plus générale, les ulcéreux à *terrain spasmophile*.

Les ulcéreux à *état général* profondément *atteint* nous paraissent devoir entrer dans le cadre des indications du traitement : nous avons été, en effet, particulièrement frappé des heureux et rapides effets que l'histamine nous a donné chez plusieurs malades quant à l'amélioration de leur état général, état qui, chez certains, restait altéré même en période d'accalmie (obs. 4, 12, 13).

Une *récidive post-opératoire* a été « guérie » par le traitement (obs. 3). Ce résultat est une indication du traitement chez de tels malades.

Le traitement sera appliqué également dans les *séquelles douloureuses de la gastro-entérostomie*, particulièrement celles où, et c'est la majorité des cas d'après les statistiques de Debray et Salmon (statistiques publiées dans le *Journal médical français* de mars 1935), il s'agit de troubles nerveux dus au terrain névropathique de l'ulcéreux.

Nous nous sommes demandé, s'il ne fallait pas, tenant compte de certaines propriétés de l'histamine, limiter à quelques cas l'emploi de cette substance.

Nous nous sommes demandé si l'effet vaso-dilatateur de l'histamine dans le domaine digestif ne constituerait pas une contre-indication chez les *ulcéreux ayant tendance aux hémorragies*.

Après avoir pris connaissance d'une observation de Jacob, observation dans laquelle nous voyons cet auteur appliquer avec succès le traitement histaminique chez un ulcéreux ayant fait une hématomérose quelques jours auparavant, nous avons appliqué le traitement chez des malades de cette catégorie (obs. 20). Nous l'avons appliqué en particulier chez une

malade ayant une propension anormale à saigner (épistaxis fréquents et abondants; hémorragies importantes à la ménopause) et dont l'ulcère s'était traduit entre autres manifestations, par des mélaenas fréquents et importants (état lypothimique après chaque selle mélénique, syncopes à plusieurs reprises); une hématoméose importante accompagnée de syncopes (obs. 13). Nous commençons le traitement par l'histamine trois mois et demi après cet incident, au deuxième jour d'une nouvelle poussée. L'accalmie est immédiate, aucune autre période douloureuse, aucun incident hémorragique depuis neuf mois. Bien plus, la malade qui a quelques vagues douleurs le mois qui suit le traitement garde cependant des selles normalement colorées. Ce résultat a une certaine valeur si l'on veut bien admettre avec François Moutier que l'ulcéreux, souvent, répète ses paroxysmes selon un mode identique « les attaques hémorragiques récidivent, dit cet auteur, souvent à intervalles réguliers, avec des raptus de même intensité ».

La persistance de ce résultat aura d'autant plus de valeur que les formes semblables — les formes hémorragiques — représentent jusqu'à ce jour, pour certains auteurs (Moutier), une indication chirurgicale formelle dans les périodes de repos. Celle-ci avait été posée pour le malade de l'observation 20. Nous avons précédemment rapproché protéinothérapie et histaminothérapie. Or, n'emploie-t-on pas parfois la protéinothérapie dans les accidents hémorragiques ?

Il nous paraît cependant prudent de ne commencer la cure histaminique, chez un sujet ayant fait un accident hémorragique bénin ou grave que quelques semaines après l'accident et de surveiller de très près ce même sujet.

Un état *cardio-vasculaire pathologique* constitue-t-il une contre-indication ?

L'histamine provoque chez certains une hypotension légère, transitoire après l'injection. Cette action ne paraît pas devoir être à craindre.

L'observation d'une de nos malades nous a fait craindre une action secondaire de l'histamine sur la *tension artérielle*.

Il s'agit d'une jeune malade (obs. 16) chez laquelle nous notons un relèvement important de sa tension artérielle (22-12) quatre mois après le début du traitement.

Disons tout d'abord que les examens cliniques et de laboratoire nous ont permis d'éliminer en quelque sorte une hypertension d'origine rénale ou artérielle (artério-sclérose).

Ce n'est pas, d'autre part, une hypertension spécifique.

Doit-on penser à une hypertension métastatique ?

Si l'on admet que l'histamine agit par skeptophylaxie ne pourrait-on dès lors lui attribuer une action métastatique, semblable à celle que l'on attribue à certaines eaux minérales¹ ?

Cette malade a une hérédité spasmophile (mère asthmatique). Sur un terrain spasmophile, présentant déjà une maladie où le spasme joue un grand rôle, l'amélioration rapide de celle-ci n'aurait-elle pas eu pour corollaire l'apparition, par phénomènes métastatiques, de troubles cardio-vasculaires ? Et ne faudrait-il pas dès lors envisager ces troubles comme la conséquence de perturbations vago-sympathiques et d'actions vaso-motrices, tous phénomènes auxquels on a généralement recours pour expliquer la production des métastases au cours du traitement de maladies chroniques, la théorie colloïdo-clasique étant admise. Ainsi, serait-on conduit à envisager, en ce cas, une étiologie anaphylactique. A ce chef, il nous paraît intéressant de noter l'évolution périodique des troubles subjectifs, d'origine cardiaque, apparus et persistant depuis juin 1937.

Mais nous devons souligner, d'autre part, qu'il s'agit d'une malade complexe chez laquelle une *hyperexcitation des centres sympathiques du tonus vasculaire* a pu être réalisée par des causes multiples, *endocriniennes*, en particulier. L'examen clinique a révélé, en effet, que nous avons affaire à une petite basedowienne (frilosité constante, palpitations, tachycardie,

1. Corone, *Cauterets, Documents, Etudes cliniques*, Librairie Coulet, Montpellier.

augmentation du métabolisme basal de 13,3 %, tous examens pratiqués avant le traitement histaminique).

Ne pourrait-on pas apporter une telle observation à l'appui de certaines théories mettant à la base de la maladie ulcéreuse des troubles endocrino-sympathiques ?

Le relèvement de la tension artérielle observée chez une autre malade (17-12, Io : 7 contre 15 1/2-9, Io : 3, 40 jours auparavant, et 20-10, Io : 4 1/2 en janvier 1938) nous paraît relever de l'arrêt des hémorragies. Cette malade (obs. 13) saignait, en effet, fréquemment, et de façon abondante.

La littérature médicale ne renferme, à notre connaissance, aucun cas d'hypertension consécutive à l'injection d'histamine. Il est vrai que cette substance n'avait pas été jusqu'ici utilisée selon la méthode employée par Jacob puis par nous-même.

L'ulcère compliqué de *lésions vésiculaires* ne nous paraît pas constituer une contre-indication au traitement, d'autant que, d'après Gutmann, il s'agit dans les cas simples de péri-cholécodite, de tuméfaction inflammatoire ou de spasme du sphincter d'Oddi. Or, l'histamine de par ses propriétés trophiques et spasmolytiques n'est-elle pas plutôt susceptible d'améliorer ces états ? Et s'il s'agit d'une origine infectieuse (hépatite primitive), n'agissons-nous pas par ce traitement, comme par une injection de protéines en stimulant les défenses normales de l'organisme ?

Une de nos malades atteinte de cholécystatonie a été améliorée après le traitement. L'action contractile vésiculaire que l'histamine provoque à doses plus élevées que celles que nous employons se ferait-elle encore un peu sentir sur des vésicules malades ?

L'état de *grossesse* constituerait-il une contre-indication ? Nous avons vu que l'histamine expérimentalement excite le tonus et les contractions de l'utérus de tous les mammifères même à doses infinitésimales. Ne faudrait-il pas craindre cette action chez une femme enceinte ?

Il semble, d'après les auteurs qui ont utilisé l'histamine dans

un but obstétrical ou gynécologique, que cette substance ne possède une action vraiment efficace sur le muscle utérin, qu'au moment du travail ou de la délivrance. Il y a donc lieu, en dehors de ces deux périodes, de présumer de l'inocuité du traitement histaminique chez les ulcéreuses enceintes. On suivra cependant avec attention ce traitement chez de telles malades.

L'histamine peut-il être appliqué chez les *tuberculeux*?

Jusqu'ici l'histamine n'a été appliqué chez de tels malades qu'à des doses bien supérieures à celles utilisées par nous. Aucune réaction importante n'apparaît chez les tuberculeux pulmonaires même après injection de un milligramme d'histamine. Luzzato Fegiz note dans quatre cas sur cinq, au niveau des foyers pulmonaires, l'apparition de modifications du murmure vésiculaire ou de bruits surajoutés, état temporaire qui permettrait l'auscultation de foyers n'ayant que peu de traduction stéthacoustique. Ce même auteur note de plus quelques modifications des aspects radiologiques; modifications des signes physiques et radiologiques que Luzzato Fegiz attribue au bronchospasme produit par l'histamine à la dose de un milligramme.

Les limites de la thérapeutique histaminique seraient donc les limites mêmes de toute thérapeutique médicale en matière d'ulcus. Celles-ci sont assez difficiles à préciser puisque l'accord est loin de régner à ce sujet et que, pour certains auteurs américains, tout ulcus diagnostiqué doit être opéré. On ne saurait souscrire à une opinion aussi radicale et aussi systématique. Hors le cas de complications aiguës ou chroniques graves ou encore de doute sur la nature de la lésion — nous voulons parler de cancérisation soupçonnée commençante — il est évident que si le traitement médical apporte une amélioration rapide et progressive, on est en droit de le continuer.

Dans le cas où ce traitement poursuivi plusieurs mois n'apporterait pas au moins un apaisement notable des douleurs ulcéreuses, l'intervention chirurgicale se trouverait formellement posée.

CONCLUSIONS

Nous dirons brièvement :

I. L'histamine serait, d'après Jacob, le produit actif de l'histidine du commerce (Laristine) qui donne, dans le traitement des ulcères gastro-duodénaux, des résultats incontestables.

II. De fait, l'histamine nous a donné des résultats au moins égaux à ceux obtenus par l'histidine (trois de nos malades traités par la Laristine n'avaient obtenu que des résultats bien inférieurs à ceux obtenus par l'histamine pratiquée chez eux ultérieurement).

C'est, d'autre part, un traitement moins coûteux, plus simple (injections sous-cutanées, indolores, que le malade peut faire lui-même).

III. Notre expérience clinique du traitement des ulcères par l'histamine ne portant encore que sur une année, nous nous gardons de toute conclusion trop absolue. Nous ne voulons pas parler de guérison, mais de nos constatations nous pouvons déduire :

a) L'histamine amène la sédation habituelle, dès la première ou la deuxième injection, de la période douloureuse ;

b) Nos malades souffrant à des périodes régulières n'ont pas vu reparaître dans les délais habituels leurs douleurs. On peut donc parler au moins d'allongement des périodes d'accalmie.

IV. Empiriquement, nous avons établi ainsi les séries d'injections : séries de 10 injections quotidiennes, les deux premières séries à 10 jours d'intervalle ; puis, les séries

suivantes sont espacées progressivement, 20 jours, puis 30 jours d'arrêt.

V. Nous avons obtenu, également, des résultats importants, de divers ordres :

Amélioration ou disparition de céphalées (5 cas).

Amélioration d'états asthéniques (5 cas).

Disparition d'un état vertigineux.

Disparition de palpitations (1 cas).

Amélioration de l'état des règles (1 cas).

VI. Sans vouloir entrer dans des discussions pathogéniques, il nous semble cependant que la notion de certains effets pharmacologiques de l'histamine permette de concevoir l'action de cette substance, dans la thérapeutique de la *maladie ulcéreuse*, dans le sens de certaines théories pathogéniques actuelles. Il n'est pas, d'autre part, interdit de penser que l'action locale vaso-dilatatrice prévaut dans le traitement de la *plaie ulcéreuse*. Elle améliore, en effet, la circulation de la région malade, et donc sa trophicité. A la dose de 1/10 de mmgr., elle n'a provoqué aucune hémorragie patente, même dans des formes hémorragiques, alors qu'à la dose de 1 mmgr. elle est fortement congestionnante de la muqueuse gastrique et hypersecrétante. Une de nos observations, cependant, doit nous faire nous demander si elle n'est pas responsable de perturbations fonctionnelles importantes.

SERMENT

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma

langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes, si je le viole et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

Vu :
Le Doyen,
Pierre MAURIAC.

Vu, bon à imprimer :
Le Président,
DUPÉRIÉ.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 19 mars 1938
Le Recteur de l'Académie,
A. TERRACHER.

Nous avons terminé ce travail lorsque parut, dans la *Presse Médicale*, du 9 février 1938, un article de A. Jacob et L. Israël sur « Le traitement de la crise douloureuse de l'ulcère gastro-duodénal par l'histamine à petites doses ». Ces auteurs publient dix-sept observations, dont les résultats sont sensiblement identiques à ceux par nous obtenus.

BIBLIOGRAPHIE

- Aron.** — *Recherches sur l'ulcère expérimental et sur le rôle des acides aminés dans son évolution.* Thèse de Strasbourg, 1933.
- « Le traitement de l'ulcère gastro-duodénal par l'histidine », *Presse Médic.*, 27 juillet 1935, p. 1195.
- « A propos de l'étude physio-clinique des injections intra dermiques », *Presse Méd.*, n° 56, 14 juillet 1937.
- Aschoff.** — *Ueber die Magenenge (Isthmus Ventrudi)*, Jena 1918.
- Bayer (L.).** — « Le traitement de l'ulcère gastrique par l'anesthésie », *Zentralblatt für innere Medizin*, t. 58, n° 19, 9 mai 1937).
- Beco (De).** — « L'ulcère gastro-duodénal et son traitement », *Presse Méd.*, 1934, n° 36, 5 mai 1934.
- Bouttier (L.).** — *Sur quelques effets physiologiques de l'histamine. Leur application à l'étude de la sécrétion gastrique*, thèse de Paris, 1925, n° 530.
- Buchner (F.) et Moritz (A.).** — « Beiträge zur pathol. Histologie der Magenstrasse », *Ziegler's Beitr.* 79.1928, p. 406.
- Brun.** — « Les indications chirurgicales dans le traitement des ulcères gastro-duodénaux », *Gazette Méd. France*, 15 septembre 1935.
- Cade (A.) et Barral (Ph.).** — « L'insulinothérapie dans les ulcères gastro-duodénaux », *Journal Médical Franç.*, mars 1935.
- Carnot (P.).** — « La pathologie digestive en 1934. Etat actuel de la question du traitement médical de l'ulcère gastro-duodénal », *Paris Médical*, 7 avril 1934.
- « Self protection des parois digestives contre le suc gastrique et pathogénie des ulcères », *Annales de thérap. biol.*, 15 avril 1934.

- Castaigne et Chaumerliac.** — « Quelques ulcères gastro-duodénaux traités par l'histidine », *Journal Méd. Franç.*, mars 1935.
- Comisioneru.** — *L'utililisation des acides aminés dans la thérapeutique des ulcères gastro-duodénaux*, thèse, Paris, 1935.
- Corone.** — *Caulerets. Documents, études cliniques*. Librairie Coulet. Montpellier, 1929.
- Chaumerliac (J.).** — « Le symptôme capital de l'ulcus gastro-duodénal », *Journal Médical Franç.*, novembre 1935.
- Chaumerliac (J.) et Chaumerliac (Mme J.).** — « L'ulcus expérimental. Sa réalisation. Sa pathogénie », *Journ. Méd. Franç.*, novembre 1935.
- Dale (H.) et Richards (A. N.).** — « The vaso-dilator action of histamine and of some others substances », *Journ. of physiol.*, 1918, vol. 52, p. 110.
- Debray (M.).** — « Les injections de pepsine dans le traitement des ulcères gastriques et duodénaux », *Journ. Méd. Franç.*, mars 1935.
- Debray (M.) et Salmon (A. R.).** — « Les gastro-entérostomisés qui souffrent », *Journ. Méd. Franç.*, mars 1935.
- Delherm (L.) et Gadjos (A. M.).** — *L'histamine*. Vigot Frères, édit., Paris, 1935.
- Delort.** — *Ulcères de l'estomac et du duodénum*. G. Doin et C^{ie}, édit., Paris, 1936.
- Deutsh.** — « Histamin für therapie rheumat. », *Erkrankugen Med. Klin.*, 1931, n° 41.
- Drouet.** — *Le traitement de l'hyperchlorhydrie et de l'ulcère gastro-duodénal par l'extrait de lobe postérieur d'hypophyse*. Masson et C^{ie}, éditeurs, Paris, 1933.
- Fernandez.** — « Le traitement de l'ulcère gastro-duodénal par l'histidine », *Presse Méd.*, 1936, n° 17.
- Friedlander et Petow.** — « Migräne u. ihre Behandlung mit Histamin », *Med. Klin.*, 39, p. 1416, 1927.
- Froment (P.).** — « Sur quelques médications récentes des ulcères gastro-duodénaux », *Sciences méd.*, 28 février 1935.
- Girault (A.).** — « La vaccinothérapie dans l'ulcus. Indications, technique, résultats », *Journ. Méd. Franç.*, mars 1935.

- « De l'intervention chirurgicale dans les ulcères gastro-duodénaux », *Cahiers de gastro-entérologie*, février 1932, n° 2.
- Gutmann** (R. A.). — « Les critères de guérison des ulcères gastriques et duodénaux », *Presse Méd.*, 21 octobre 1931.
- « L'ulcère duodénal », *Le Monde médical*, juillet 1931.
- Gutmann** et **Voulpiotis**. — « L'évolution de l'ulcère gastrique », C. R. Soc. de Radiol. de France, *Presse Méd.*, 1936, n° 20.
- « Considérations sur les facilités et les difficultés du diagnostic de l'ulcère duodénal », *Presse Méd.*, 1935, n° 87.
- Hanse** (H.). — « Beitrag zur Histaminion cophorex bei hyperalgieen verschiedener genese », *Zsch. f. Physik Therapie*, 1933, p. 55.
- Herfort** (K.). — « Le métabolisme des acides aminés dans les ulcères gastro-duodénaux », *Presse Méd.*, 13 octobre 1937, n° 82.
- Holmgren** (A.) (Stockholm). — « Traitement de l'ulcère de l'estomac et de l'ulcère du duodénum », *Acta medica scandinavica*, t. LXXX, n° 4, 6 décembre 1933.
- Jacob** (A.). — *Réflexions critiques sur l'ulcère digestif expérimental et humain, et sur son traitement par l'histidine. Rôle probable de l'histamine*, thèse de Strasbourg, 1935.
- Jacquelin** (A.). — « Asthme et Histamine », *Progrès Méd.*, 30 janvier 1937, n° 5, p. 164.
- Joltrain** (E.). — « États anaphylactiques et Histamine », C. R. Soc. de Pathol. comp., 11 mai 1937; *Presse Méd.*, 4 août 1937, n° 62, p. 1139.
- Lambling**. — « Les microdoses d'histamine en thérapeutique, en particulier dans les états allergiques et dans les ulcères gastro-duodénaux », C. R. Soc. de Gastro-Entérol. de Paris, du 10 janvier 1938; *Presse Méd.*, 23 février 1938, n° 16.
- Lenormand** (J.). — *A propos du traitement des ulcères gastriques et duodénaux par les acides aminés*. Soc. de Chir. Rapport du Prof. Duval, 24 juin 1933, p. 970-71.
- « Ulcères gastro-duodénaux et Histidine », *Journ. Méd. Fr.*, mars 1935.
- Leriche** (R.). — « Réflexions sur l'évolution, la nature et le traitement des ulcères de l'estomac et du duodénum », *Presse Méd.*, n° 62 et 67, 5 et 23 août 1933.

- Leriche et Fontaine** (R.). — « Quel enseignement peut-on tirer des recherches expérimentales récentes quant à l'étiologie et au traitement de la maladie ulcéreuse chez l'homme », *Le Journ. Méd. Franç.*, novembre 1935.
- Levent.** — « L'histamine », *Gaz. des Hôpitaux*, 29 décembre 1934.
- Lœper** (M.). — « Les grandes lignes du traitement médical de l'ulcère de l'estomac », *Journ. Méd. Fr.*, mars 1935.
- Luzzato-Fegiz.** — « L'action de l'histamine sur les foyers tuberculeux du poumon étudiée radiographiquement », *Minerva Medica*, année 1927, t. 2, n° 48, 1^{er} décembre 1936, p. 524-528.
- Merklen, Schwartz** (A.), **Israël** (L.), **Jacob** (A.). — « Considérations sur la genèse de l'hyperchlorhydrie. Son traitement par l'association médicamenteuse de pantopon, de papavérine et d'atrinol », *Nutrition*, n° 4, 1936.
- Moutier** (Fr.). — « Les possibilités et les limites du traitement médical de l'ulcère gastro-duodénal Conférence faite à la Société Royale de médecine de Gand et publiée in *Revue belge des sciences méd.*, novembre 1935.
- Okinczyc** (J.). — « Complications biliaires des ulcères gastriques et duodénaux », *Revue médico-chir. des maladies du foie, du pancréas et de la vésicule*, t. 10, n° 3, mai-juin 1935, p. 177-189).
- Papin** (F.). — « Les grandes lignes du traitement chirurgical de l'ulcère de l'estomac. Leçon faite dans le service de M. le professeur Cassaët en 1927 », publiée dans le *Bull. Méd. de Bordeaux*, 1927.
- Paquelin** (Ch.). — « Ulcères gastro-duodénaux à évolution maligne précoce ou ulcères graves d'emblée », *Cahiers de gastro-entérol.*, n° 15, février 1936.
- Perona et Rossetto.** — « Etude radiologique de l'action de l'histamine sur l'estomac », *Giorn. Med. dell'alto Adige*, n° 3, mars 1933.
- Piquet** (E.). — *Asthme et Histamine*, thèse de Strasbourg, 1934.
- Pribram** (Berlin). — « La thérapeutique parentérale par protéines dans le traitement des ulcères gastro-duodénaux », *Presse Méd.*, n° 75, 1933.

- Rich** (A. R.). — « Condition of the capillaries in histamin Schock », *Journ. of Exp. Med.*, 33.1921, p. 287.
- Roussy et Mosinger**. — « Quelques données récentes fournies par l'étude histophysiologique du système nerveux neuro-végétatif » *Presse Méd.*, n° 23, 1937.
- Roux** (J. Ch.). — « Résultats éloignés du traitement médico-chirurgical des ulcères gastro-duod. », C. R. Soc. de Gastro-Entérol., Paris, 13 juin 1932, *Presse Méd.*, 30 juillet 1932, n° 61.
- Ryss** (R.). — « Le choc comme moyen thérapeutique dans le traitement des maladies de l'appareil digestif », *Presse Méd.*, 24 mars 1937, n° 24.
- Savy, Froment** (F.), **Chapuy** (A.) et **Jeune** (M.). — « Les anomalies de la douleur dans l'ulcère gastro-duod. », *Presse Méd.*, n° 32, 1937.
- Schwartz** (A.), **Israel** (L.) et **Jacob** (A.). — *Sur le mode d'action de préparations commerciales d'histidine*, C. R. Soc. de Biol. de Strasbourg, 12 juillet 1935, p. 124.
- « A propos de l'étude physio-clinique des injections intra-dermiques », *Corresp. Presse Méd.*, 25 août 1937, n° 68, p. 1233.
- Stahl** (J.) et **Masson** (J.). — *Histamine et dyspnées asthmaliformes*, C. R. Soc. de Biol. Strasbourg, 1932, p. 1003.
- Weiss** (A. G.) et **Aron** (E.). — « Rôle des acides aminés dans l'évolution de l'ulcère expérimental. Influence de l'histidine », *Presse Méd.*, n° 93, 22 novembre 1933.
- « Réflexions sur la thérapeutique de l'ulcère gastro-duodénal », *Arch. Mal. Appareil digestif*, t. 24, n° 5, mai 1934.
- Weiss** (A.-G.). — *Sur le traitement des ulcères gastro-duod. par l'histidine*, C. R. Soc. Chir., 13 février 1935, *Presse Méd.*, 1935, n° 17.
- Wlodzimierz, Heiman et Landau** (A.). — « Sur l'efficacité des injections intraveineuses de bromure de sodium et de sulfate d'atropine dans le traitement de l'ulcère gastr. et duod. », *Presse Méd.*, n° 84, 1937.
- Zunz**. — *Eléments de pharmacodynamie spéciale. L'Histamine*, Masson et C^{ie}, éditeurs, Paris, 1932.

